

anno III - n. 1 febbraio 2019

la Rivista **MR**

La Rivista Italiana delle **Malattie Rare**

editoriale

Proponimenti per l'anno nuovo

review

I difetti congeniti del metabolismo intracellulare della vitamina B12

l'opinione

Resistenza alla deriva antiscientifica

il caso clinico

Diagnosi di febbre mediterranea familiare in due pazienti affette da amiloidosi AA

pagina dismorfologica

Displasia Fronto Metafisaria: variabilità fenotipica ed eterogeneità genetica

ricerca e innovazione

Utilizzo di nuove tecnologie per lo screening allargato

SANOFI GENZYME

SPECIALTY CARE DI SANOFI

Ci occupiamo di malattie rare, sclerosi multipla, oncologia e immunologia.

Lavoriamo insieme al mondo scientifico, alle associazioni, agli innovatori per migliorare la vita delle persone che affrontano ogni giorno la disabilità.



SANOFI GENZYME



sommario

editoriale

Proponimenti per l'anno nuovo *B. Bembi* 5

review

I difetti congeniti del metabolismo intracellulare della vitamina B12
F. Tagliaferri, F. Menni, F. Bonarrigo, F. Furlan 7

l'opinione

Resistenza alla deriva antiscientifica *G. Andria* 11

il caso clinico

Epilessia correlata a PCDH19 e sindrome di Dravet: fenotipi clinici e strategie terapeutiche
F. Teutonico, R. Vaccari 14

Diagnosi di febbre mediterranea familiare in due pazienti affette da amiloidosi AA
S. Baldovino, R. Fenoglio, L. Obici, A. Barreca, D. Roccatello 19

pagina dismorfologica

Displasia Fronto Metafisaria: variabilità fenotipica ed eterogeneità genetica
F. Grilli, F. Favuzza, A. Pelle, E. Parrini, A. Lombardo, V. Belcastro, A.M. Calati, A. Selicorni 23

ricerca e innovazione

Utilizzo di nuove tecnologie per lo screening allargato
G. Forni, S. Malvagia, G. la Marca 28

dalle reti europee

Le Reti in Rete *E. Daina* 31

politica sanitaria

La somministrazione a domicilio dei farmaci *F. Torquati, S. Tobaldini* 34

dalle reti italiane

Utilità di un sistema integrato di registrazione delle malattie rare su base regionale:
l'esperienza della Regione Friuli Venezia Giulia *A. Tullio, B. Bembi, F. Valent* 36

direttore scientifico

Bruno Bembi
Medico Pediatra e Genetista, Trieste

comitato di redazione

Daniela Concolino Responsabile Centro Regionale Pediatria Genetica e Malattie Rare, Università degli Studi "Magna Græcia", Catanzaro

Daniela Damiani Professore Associato di Ematologia, Dipartimento di Scienze Mediche Sperimentali e Cliniche, Azienda Sanitaria Universitaria Integrata di Udine

Erica Daina Responsabile Laboratorio di Documentazione e Ricerca sulle Malattie Rare, IRCCS - Istituto di Ricerche Farmacologiche Mario Negri, Bergamo

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

Laura Obici Dirigente Medico I livello, Centro per lo Studio e la Cura delle Amiloidosi Sistemiche, Fondazione IRCCS Policlinico San Matteo, Pavia

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, SCU Nefrologia e Dialisi, Ospedale San Giovanni Bosco e Università di Torino

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

Rossella Parini Consulente medico-scientifico per la Fondazione Monza e Brianza per il Bambino e la sua Mamma, Struttura Semplice Malattie Rare, Clinica Pediatrica, Ospedale San Gerardo, Monza

collaboratori

Generoso Andria, Napoli; **Simone Baldovino**, Torino; **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; **Giacchino Scarano**, Benevento; **Maurizio Scarpa**, Udine; **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 (federica.rebora@medpointsl.it). Il Comitato di Redazione si riserva di valutarne la pubblicazione sulla testata, dandone pronto riscontro all'Autore.

per richiedere MR

Volete richiedere la Rivista Italiana delle Malattie Rare? Collegandovi alla sezione dedicata del sito <http://www.malattierare.eu/pages/richiediRivista> potrete accedere al modulo da compilare per ricevere gratuitamente la rivista al vostro indirizzo.

Proponimenti per l'anno nuovo



Bruno Bembi
Medico Pediatra
e Genetista, Trieste

Un altro passo avanti in quest'anno nuovo: cambiamo nome, ma non sostanza, e ampliamo la rete dei collaboratori e della diffusione sul territorio nazionale.

Con il 2019 il giornale si chiamerà "Rivista Italiana delle Malattie Rare". Che significato può avere aggiungere l'aggettivo "italiana"? C'era bisogno di farlo? Crediamo di sì. Vogliamo rappresentare una cultura di "inclusione", per il vasto panorama di attività clinica e di ricerca nel settore esistente nel Paese. Ha un significato di unità geografica ed esprime il desiderio di raccolta e crescita della nostra comunità scientifica. E' inoltre un passaggio di definizione e caratterizzazione della nostra proposta, non più "una rivista", ma "la rivista italiana", in un percorso verso quell'"Italian Journal of Rare Diseases", che sia garanzia qualitativa per la costruzione delle reti italiana ed europea delle malattie rare.

L'allargamento del numero di collaboratori e la rappresentazione delle realtà operanti sul territorio nazionale è stato ed è da sempre un nostro obiettivo. La porta è aperta, nuovi collaboratori ci hanno raggiunto e altri lo faranno, colleghi ed amici esperti che possano trainare i giovani medici e ricercatori che stanno crescendo.

Scienza ed etica sono due punti fissi che hanno ispirato l'opera di divulgazione in cui ci siamo impegnati. In questo momento storico forse può essere necessario che diventino anche due bandiere, attorno cui consolidare la pratica clinica ed il pensiero. E' un tempo duro, in verità già da alcuni anni, ma ora gli argini sono a rischio. Il modo in cui sono stati cancellati i componenti tecnici del Consiglio superiore di Sanità, la raccolta d'informazioni sugli orientamenti "politici" di suoi membri, le dimissioni del Presidente dell'Istituto Superiore di Sanità, sono segni del cambiamento (assunto anche all'attenzione di The Lancet, nella sezione World Report del 12 gennaio 2019). Un cambiamento che presenta, per contenuti e modalità, inquietanti somiglianze con qualcosa di già visto nella storia del Novecento del nostro Paese.

E' un tempo duro anche per una superficialità ed impreparazione di alcuni "decision maker", che per le malattie rare si è concretizzato nella scomparsa delle facilitazioni economiche previste per le piccole e medie aziende biotech di ricerca. Un danno per i malati rari, un danno per il nostro progresso scientifico translazionale. Speriamo venga prontamente corretto.

Sono tutti motivi che ci chiedono di essere intellettualmente vivi e presenti. Nel 2018 38.467 persone hanno seguito la Rivista, nella forma cartacea o web e oltre 500 hanno partecipato ai primi due corsi ECM on-line, vediamo di mantenere questi lettori e di allargare la partecipazione. E' la nostra scommessa per l'anno nuovo!

Bruno Bembi



MR

la Rivista

La Rivista Italiana delle Malattie Rare



Una proposta educativa a 360°:

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

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

www.malattierare.eu

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

I difetti congeniti del metabolismo intracellulare della vitamina B12



Francesco Tagliaferri, Francesca Menni, Francesca Bonarrigo, Francesca Furlan

Centro Malattie Metaboliche, Dipartimento Donna-Bambino-Neonato, UOSD Pediatria Alta Intensità di Cura, Università degli Studi di Milano, Fondazione IRCCS Ca' Granda Ospedale Maggiore Policlinico

La vitamina B12 o cobalamina (Cbl) è una vitamina idrosolubile che l'uomo non è in grado di sintetizzare e deve assumere tramite gli alimenti di origine animale. Assorbita a livello intestinale, viene trasformata nelle sue forme metabolicamente attive, la metilcobalamina (MeCbl) e l'adenosilcobalamina (AdoCbl), cofattori rispettivamente dell'enzima metilmalonil-CoA mutasi, responsabile della trasformazione dell'acido metilmalonico (MMA) in succinil-CoA, e dell'enzima metionina sintasi che converte l'omocisteina (HC) in metionina (Met). Il difetto congenito di uno di questi enzimi determina, quindi, un impedimen-

to alla trasformazione della vitamina B12 nelle sue forme metabolicamente attive. Ne consegue il blocco della sua attività di cofattore, con accumulo nel plasma e nelle urine di MMA e/o HC, e ridotta sintesi di Met. Ad oggi sono noti 7 difetti, denominati: CblC, D, E, F, G, J e X. La forma più frequente tra questi difetti è rappresentata da CblC (80%); i deficit di CblD, E, F e G rappresentano meno del 5% ognuno, Cbl J e X sono i più rari (meno dell'1%).

Epidemiologia

Le linee guida europee sui deficit di rimetilazione del 1998 riportavano

a livello mondiale 42 casi descritti di CblC/D e 13 casi di CblE/G. Nel 2006, anno in cui sono stati chiariti gli aspetti genetici della malattia, il numero di casi era 250. Oggi, con l'introduzione dello screening neonatale esteso, si stima una prevalenza compresa tra 1:60.000-1:100.000 nuovi nati. Per gli altri difetti, più rari, ancora non esistono dati precisi.

Genetica

Ad eccezione del difetto di CblX, che presenta una trasmissione X-linked, tutti gli altri casi riconoscono una modalità di trasmissione autosomica recessiva (Tab. 1).

Il deficit di CblC è dovuto a mutazioni del gene MMACHC (locus 1p34.1) con conseguenti alterazioni dell'omonima proteina (MMA-CHCp, Methylmalonic aciduria and homocystinuria type C protein). Le

L'acidemia metilmalonica con omocistinuria è un deficit congenito del metabolismo della vit. B12 di cui ad oggi sono noti sette difetti: CblC, D, E, F, G, J e X

Tab. 1 Riassunto delle caratteristiche biochimiche e genetiche dei difetti intracellulari di cobalamina

Fenotipo biochimico	Condizione	Gene	Locus cromosomico
Acidemia metilmalonica (deficit AdoCbl)	CblD-MMA	MMADHC	2q23.2
Acidemia metilmalonica e omocistinuria (deficit AdoCbl e MeCbl)	CblC	MMACHC	1p34.1
	CblD-MMA/HC	MMADHC	2q23.2
	CblF	LMBRD1	6q13
	CblX like	THAP11	16q22.1
Omocistinuria (deficit MeCbl)	CblX like	ZNF143	11p15.4
	CblD-HC	MMADHC	2q23.2
	CblE	MTRR	5p15.31
	CblG	MTR	1q43

Anche se la correlazione genotipo-fenotipo non è definitiva, sono state evidenziate mutazioni connesse con il tipo di esordio

più frequenti sono le mutazioni c.271dupA (30% dei casi) e c.331C>T e la c.394C>T. Numerosi studi hanno cercato di delineare una correlazione genotipo-fenotipo e, anche se il quadro non è del tutto definito, sono state evidenziate mutazioni connesse con il tipo di esordio: le mutazioni c.271dupA e c.331C>T in omozigosi o eterozigosi composta sono associate ad esordio *early onset*, mentre c.394C>T e c.482G>A in omozigosi o eterozigosi composta sono associate alla forma *late onset*. La mutazione classica c.271dupA in eterozigosi composta con c.394C>T, c.347T>C e c.482G>A può dare un fenotipo *late onset*.

CbID, CbIE, CbIF, CbIG, CbIJ e CbIX sono causate rispettivamente da mutazioni dei geni MMADHC, MTRR, MBRD1, MTR, ABCD4 e HCFC1. Sono stati riportati singoli casi di fenotipi CbIX-like associati a mutazioni dei geni THAP11 e ZNF143. La forma CbID, in base alla posizione della mutazione nel gene, può essere associata a 3 distinti fenotipi biochimici: una forma con omocistinuria isolata (CbID-HC), una con metilmalonica acidemia isolata (CbID-MMA) e una con entrambe (CbID-MMA/HC). Per quanto riguarda gli altri difetti: la mutazione c.1361C>T del gene MTRR che determina la forma CbIE è associata ad un fenotipo *mild* senza coinvolgimento neurologico, mentre per le altre forme (CbIF, G, J e X) non sono state descritte chiare correlazioni.

Eziopatogenesi

Una volta assorbita, per svolgere la sua funzione di cofattore la vitamina B12 deve essere attivata ad adenosilcobalamina (AdoCbl) e metilcobalamina (MeCbl). L'AdoCbl è necessaria per il funzionamento dell'enzima mitocondriale metilmalonil-CoA mutasi (Mut), che catalizza l'isomerizzazione del metilmalonil-CoA a succinil-CoA. La MeCbl è, invece, essenziale per il funzionamento della metionina sintasi (MS), che rigenera la metionina (Met) dalla omocisteina e demetila il 5-metiltetraidrofolato a tetraidrofolato (ciclo dei folati). La rigenerazione di Met è critica perché permette il perpetuarsi del ciclo di S-adenosil-metionina (SAM), donatore di metili necessario per molte reazioni biologiche. Inoltre MS mantiene bassi livelli di omocisteina e adeguati livelli di tetraidrofolato.

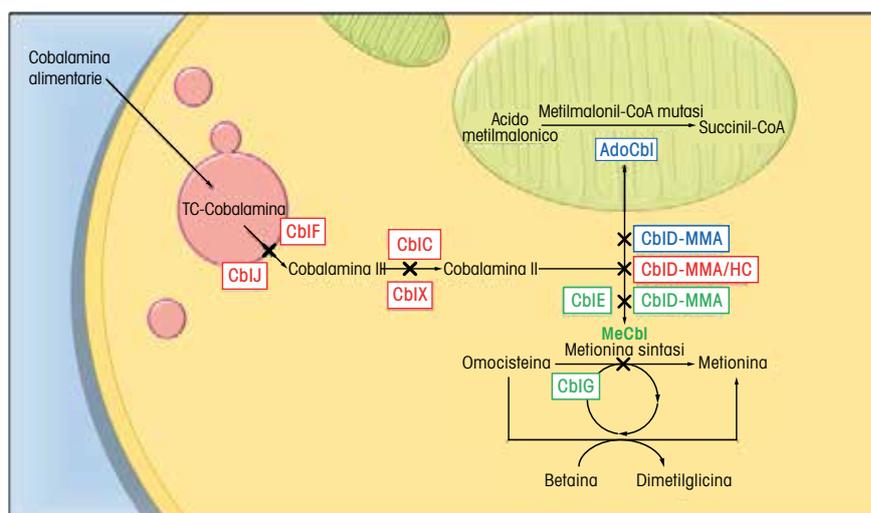
In figura 1 sono schematizzate le vie metaboliche le cui alterazioni sono responsabili dei difetti congeniti del metabolismo intracellulare della vitamina B12.

Manifestazioni cliniche

I pazienti con difetti del metabolismo intracellulare della vitamina B12 presentano un fenotipo eterogeneo legato all'età di esordio (*early onset* e *late onset*) con coinvolgimento multi sistemico. CbIC è la forma più comune e il suo fenotipo rappresenta pertanto il prototipo dei difetti combinati di rimetilazione quali CbID-MMA/HC, CbIF, CbIJ. I quadri clinici sono spesso indistinguibili e sovrapponibili a quelli riscontrati nei difetti isolati di rimetilazione quali CbID-HC, CbIE e CbIG.

Raramente la malattia può esordire con un'idrope fetale, ritardo di crescita intrauterino (IUGR), mal-

Fig. 1 Vie metaboliche della vitamina B12



Da una via metabolica comune si diramano 2 vie distinte che portano alla formazione di AdoCbl e MeCbl. I difetti della via comune (CblF, CblJ, CblX e CblC), in rosso, determinano l'incapacità di formare entrambe le forme della vitamina, provocando il malfunzionamento sia di Mut che di MS con accumulo di acido metilmalonico e omocisteina. I difetti della via della MeCbl (CblE e G), in verde, sono responsabili di omocistinuria isolata (deficitario del cofattore per MS). Infine il difetto CblD può dare origine a 3 forme, con interessamento della via comune (metilmalonico aciduria con omocistinuria), della via della MeCbl (omocistinuria isolata) oppure della via per la formazione di AdoCbl (metilmalonico acidemia isolata).

I pazienti presentano un fenotipo eterogeneo legato all'età di esordio - *early onset* e *late onset* - con coinvolgimento multisistemico

formazioni cardiache congenite e cardiomiopatia dilatativa. Possono associarsi microcefalia e alterazioni dismorfiche (facies allungata, filtro piatto e padiglioni auricolari a impianto basso).

La tipica presentazione *early onset*, progressiva e letale se non trattata tempestivamente, è caratterizzata all'esordio da IUGR, difficoltà di alimentazione, ritardo di crescita, ipotonia. Il quadro clinico può essere complicato dallo sviluppo di sindrome emolitico uremica (SEU), deterioramento neurologico con convulsioni, encefalopatia acuta con iperammoniemia e acidosi. Un danno oculare con maculopatia, retinopatia e atrofia del nervo ottico si sviluppa nella maggior parte degli individui anche in terapia.

Le forme *late onset* esordiscono nei primi anni di vita, in età adolescenziale o adulta. I bambini possono presentare scarso accrescimento, anemia megaloblastica con citopenia, microangiopatia trombotica renale e SEU, ipertensione polmonare. E' presente un ritardo globale dello sviluppo associato o meno a convulsioni, encefalopatia e ipotonia. In adolescenza ed età adulta i pazienti possono avere solo interessamento renale e polmonare e possono essere stati in precedenza asintomatici o avere una storia di difficoltà emotive e/o di apprendimento, ematuria, proteinuria, anemia o trombosi ricorrenti non spiegate. Se presente un coinvolgimento del SNC, questo può

associare segni e sintomi neurologici e psichiatrici: neuropatia periferica e atassia (da degenerazione subacuta del midollo spinale), disturbi della personalità, anomalie comportamentali acute o croniche, deterioramento cognitivo. A volte è presente un coinvolgimento oculare, simile a quello delle forme *early onset*.

Diagnosi

La diagnosi di primo livello è di tipo biochimico. Nei difetti di CblC, D-MMA/HC, F, J, X il pattern è caratterizzato da interessamento in entrambe le vie e pertanto da: aumentato livello dell'omocisteina totale plasmatica (tHC > 50-100 µM/L), metionina normale o ridotta, riscontro di omocistinuria e metilmalonico aciduria. Nelle forme CblD-HC, E e G con interessamento limitato alla via dell'omocisteina si trova un aumentato livello dell'omocisteina totale plasmatica (tHC), una metionina normale o ridotta ed omocistinuria. Infine, il difetto di CblD-MMA determina una metilmalonico aciduria isolata.

La diagnosi differenziale di iperomocisteinemia comprende alcune malattie acquisite carenziali (B12, folati, B6) e non (autoimmuni, trattamenti farmacologici). Tra le cause congenite abbiamo il deficit di cistationina beta-sintasi (ipermetioninemia) e mutazioni MTHFR (ipometioninemia con MMA normale). Va segnalato che i livelli di MMA non sono elevati come nei casi di deficit di MMA-mutasi, in cui si avrà normale omocisteina, aumento dell'ammoniemia e una sintomatologia da intossicazione.

L'analisi genetica completa l'inquadramento diagnostico ed è utile per una possibile diagnosi prenatale in caso di successive gravidanze, sia su

villi che su liquido amniotico. In mancanza di dati molecolari è possibile eseguire la diagnosi con analisi di complementazione su amniociti e/o con dosaggio della concentrazione di MMA e tHC nel liquido amniotico.

L'era dello screening neonatale

L'introduzione dello screening neonatale esteso (SNE) con metodica tandem-massa ha reso possibile rilevare questi difetti in fase presintomatica. Nei difetti che coinvolgono la via dell'acido metilmalonico si riscontra un aumento di propionilcarnitina (C3) e del rapporto C3/C2 (propionil/acetilcarnitina). La specificità aumenta se si dosa come *second tier test* l'acido metilmalonico. I difetti che coinvolgono la via della metilcobalamina vedono, invece, una riduzione della concentrazione di metionina. Utile anche il rapporto metionina/fenilalanina e come *second tier test* l'omocisteina totale.

Principi di terapia

Obiettivi della terapia sono il miglioramento delle condizioni cliniche, la normalizzazione della metionina sierica, l'abbassamento di omocisteina e dell'acido metilmalonico.

Per tutti i difetti, nella fase acuta, la terapia consiste nella somministrazione parenterale di vitamina B12. L'idrossicobalamina ad alte dosi è risultata più efficace della cianocobalamina nei difetti di CblC; la stessa formulazione è indicata anche negli altri difetti. La dose abitualmente usata nei neonati è di 1 mg/die. Un aumento, su base individuale, del dosaggio può essere indicato. Nella fase di mantenimento la somministrazione intramuscolare è preferita a quella orale, ottimizzando la frequenza delle iniezioni sulla base della risposta del paziente.

Il riconoscimento e il trattamento precoce dei difetti CblC nei pazienti *early onset* consente di prevenire la SEU, l'idrocefalo e le anomalie ematologiche

Nei difetti che determinano omocistinuria è necessaria la somministrazione di betaina che induce una rimetilazione dell'omocisteina accumulata in metionina attraverso la via betaina-omocisteina metiltransferasi nel fegato. Il farmaco ha una emivita breve e deve essere suddiviso in 3-4 dosi/die per via orale. La dose iniziale è di 250 mg/kg/die (dose massima 20 gr/die) ma poi va trovata la dose minima efficace. Va ricordato che la betaina determina un aumento della metionina che a livelli molto alti (>1000 umol/L) può causare edema cerebrale acuto. Nel caso di CblC è

consigliato associare acido folico o folinico e, in caso di deficit di carnitina libera, levocarnitina ad un dosaggio di 50-200 mg/kg/die. La dieta ipoproteica o con basso apporto di metionina è sconsigliata dalle recenti linee guida sia nei difetti di CblC negli altri disordini di rimetilazione.

Negli esordi acuti va mantenuto un adeguato apporto calorico e idrico per via endovenosa per il rischio di disidratazione e va monitorato l'equilibrio elettrolitico.

Il riconoscimento e il trattamento precoce dei difetti CblC nei pazienti *early onset* consente di prevenire alcune complicanze severe quali la SUE, l'idrocefalo e le anomalie ematologiche. E' invece incerto l'impatto della terapia precoce sullo sviluppo neurocognitivo e poco efficace sulla patologia oculare. Nella maggior parte dei pazienti *late onset* la terapia si è dimostrata capace di migliorare la funzione renale ed i sintomi neurologici e psichiatrici. In corso di

terapia i parametri biochimici, pur migliorando, non raggiungono mai valori normali. Va, infine, ricordato che in caso di procedure anestesologiche, in questi pazienti non si deve utilizzare l'ossido nitrico perché può causare la deplezione di vitamina B12 e inibire l'enzima metionina sintasi.

Conclusioni

I difetti del metabolismo intracellulare della B12 sono malattie metaboliche parzialmente trattabili. Il trattamento precoce è verosimilmente utile a ridurre la morbilità anche se ad oggi la letteratura ancora non è uniforme sui reali effetti delle diverse dosi e vie di somministrazione. Anche se abbiamo imparato tanto dai pazienti affetti da queste patologie, ci mancano ancora conoscenze fisiopatologiche dettagliate, soprattutto per comprendere le cause del ritardo mentale e del danno oculare: futuri studi ci potranno aiutare in merito e forse dare nuovi strumenti per prevenirli.

Bibliografia

1. Coelho D, Suormala T, Stucki M, et al. Gene Identification for the cblD Defect of Vitamin B12 Metabolism. *N Engl J Med* 2008;358:1454-64.
2. Fischer S, Huemer M, Baumgartner, et al. Clinical presentation and outcome in a series of 88 patients with the CblC defect. *Journal of Inherited Metabolic Disease*, 2014; 37(5), 831-840.
3. Huemer M, Bürer C, Ješina P, et al. Clinical onset and course, response to treatment and outcome in 24 patients with the cblE or cblG remethylation defect complemented by genetic and in vitro enzyme study data. *Journal of Inherited Metabolic Disease*, 2015; 38(5), 957-967.
4. Huemer M, Diodato D, Schwahn B, et al. Guidelines for diagnosis and management of the cobalamin-related remethylation disorders cblC, cblD, cblE, cblF, cblG, cblJ and MTHFR deficiency. *Journal of Inherited Metabolic Disease*, 2017; 40(1), 21-48.
5. Huemer M, Kozich V, Rinaldo P, et al. Newborn screening for homocystinurias and methylation disorders: systematic review and proposed guidelines. *Journal of Inherited Metabolic Diseases*, 2015; 38(6), 1007-1019.
6. Nogueira C, Marcao A, Rocha H, et al. Molecular picture of cobalamin C/D defects before and after newborn screening era. *Journal of Medical Screening*, 2016; 0(0), 1-6.
7. Ogier de Baulny H, Gerard M, Saudubray JM, et al. Remethylation defects: guidelines for clinical diagnosis and treatment. *European Journal of Pediatrics*, 1998; 157:S77-83.
8. Sloan JL, Carrillo N, Adams D, et al. Disorders of Intracellular Cobalamin Metabolism. *Gene Review*, 2018. Sito verificato in data 18 dicembre 2018
9. Stucki M, Coelho D, Suormala T, et al. Molecular mechanisms leading to three different phenotypes in the cblD defect of intracellular cobalamin metabolism. *Human Molecular Genetics*, 2012; 21, No. 6.



Resistenza alla deriva antiscientifica



Generoso Andria

Professore Emerito di Pediatria, Università Federico II di Napoli

Il titolo di questo articolo è stato proposto dal direttore della rivista, ma le opinioni da me espresse, in coerenza col titolo di questa rubrica, sono ovviamente del tutto personali.

Cercherò di dare una risposta alle seguenti domande:

- *esiste nella società italiana una scarsa conoscenza del metodo scientifico ed è in corso da qualche tempo una vera e propria deriva antiscientifica?*
- *è necessario fare resistenza contro questa situazione e come?*

Deriva antiscientifica

Fake news e post-verità sono oggetto di discussioni quotidiane. Alcune opinioni espresse sui social media, dove in verità si trova di tutto, compreso il terrapiattismo e l'esistenza delle sirene, diffondono notizie relative alla negazione dello sbarco sulla luna e agli effetti nocivi delle cosiddette scie chimiche. Più recentemente, per restare in campo sanitario, è risultata dominante la polemica sull'obbligatorietà delle vaccinazioni in età pediatrica; secondo i no-vax un grande numero di vaccini rappresenterebbe un carico eccessivo per il sistema immunologico e quindi risulterebbe dannoso. Taccio dei lavori (pseudo)scientifici, ormai sconfessati, dell'associazione di alcuni vaccini con lo sviluppo di disturbi dello spettro autistico.

Preoccupa un po' di più il fatto che alcune di queste notizie sono state anche diffuse da esponenti politici che dovrebbero mostrare responsabilità nei confronti dei loro elettori e della società. Anche fatti di cronaca delle ultimissime settimane suscitano preoccupazioni.

Fake news e post-verità sono oggetto di discussioni quotidiane: preoccupa però il fatto che alcune di queste notizie siano state anche diffuse da esponenti politici

Agli inizi di dicembre 2018 le nomine di tutti i membri del Consiglio superiore di sanità, molti dei quali di assoluta qualificazione scientifica per riconoscimento internazionale, sono state revocate dal Ministro della salute. La giustificazione, in clima di spoil system, è stata quella di voler rinnovare il Consiglio con persone, sempre con meriti scientifici, ma anche di provata affidabilità nella collaborazione col ministero. A gennaio 2019 è stato scoperto che il Ministro aveva promosso un'indagine, peraltro molto superficiale, basata su dati ricavabili da siti Internet, su alcuni di questi membri. Nel dossier sono stati sottolineati in particolare precedenti impegni in politica o anche prestazioni professionali per esponenti dell'opposizione per sei personalità, appartenenti ad aree avverse al governo in carica. Il Ministero ha riferito in Parlamento

che l'indagine è stata conclusa dopo e non prima la rimozione dei membri del Consiglio superiore. E allora perché farla, se non per una logica da Minculpop?

Non meno preoccupante è stata la successiva notizia, rappresentata dalle dimissioni di Walter Ricciardi, presidente dell'Istituto Superiore di Sanità, principale organo tecnico-scientifico del Sistema sanitario nazionale, a causa di posizioni "non scientifiche o francamente anti-scientifiche" sostenute dal governo in carica quali gli alternanti e contraddittori provvedimenti sull'obbligatorietà del nuovo programma vaccinale, le disposizioni sullo smaltimento di fanghi tossici senza valutazione dell'impatto sulla salute pubblica, o la responsabilità attribuita ai migranti, in assenza di qualunque prova scientifica, dell'aumento delle malattie infettive in Italia. La prestigiosa rivista *The Lancet* ha pubblicato la notizia delle dimissioni del presidente dell'ISS in un editoriale del 12 gennaio, dando un'immagine poco lusinghiera del livello di conoscenze scientifiche nella popolazione italiana e in coloro che la governano.

Nelle scelte di sanità pubblica vanno considerati i risultati ottenuti con le migliori prove di efficacia disponibili nel momento e nel contesto in cui si opera

Resistenza

Se una deriva antiscientifica esiste davvero, a chi compete combatterla, attuando un'efficace "resistenza"?

Credo che il primo obiettivo sia quello di innalzare il livello di alfabetizzazione nel campo della scienza di tutta la popolazione del nostro paese, anche di quella componente in realtà più acculturata. Questo richiede un'azione congiunta e coordinata di vari attori.

- Al primo posto metto il sistema educativo con i suoi operatori, per realizzare un'opera di formazione sui principi del metodo scientifico e sui criteri per la valutazione dei risultati delle ricerche, che inizi già dagli alunni della scuola primaria e arrivi fino agli studenti dei corsi universitari e post-universitari.

- Mass media e social media sono al giorno d'oggi sempre più cruciali in questa opera di informazione della popolazione. Eventi recenti di rilevanza mondiale (elezioni di Donald Trump, referendum per la Brexit e, forse, orientamenti politici dell'elettorato italiano) hanno dimostrato come sia possibile far arrivare "scientificamente" a target ben individuati notizie false in grado di influenzare opinioni e voti. Sarebbe quindi importante che i media svolgessero un ruolo di corretta informazione e correzione di notizie non fondate da prove (diffuse liberamente nei talk show) attraverso un'opera di fact checking, tempestiva e in tempo reale.

- La classe politica, ovviamente non nella sua totalità, è stata appena citata per interventi e provvedimenti che non sono basati sul rispetto delle evidenze scientifiche. Abbiamo assistito a dibattiti accesi tra politici e ricercatori, per esempio sulla vicenda delle vaccinazioni obbligatorie. Roberto Burioni nella campagna contro i no-vax, è intervenuto con toni anche forti, ma giusti, per ricordare che la scienza non può essere "democratica" e che le opinioni di "asini" in campo scientifico non possono essere sullo stesso piano delle evidenze mostrate da chi ha speso una vita a fare ricerca scientifica.

Per criticare l'arroganza di chi sostiene l'insindacabilità della scienza, ogni tanto è stato tirato in ballo Karl Popper e il suo principio di falsificabilità. Tuttavia, senza negare che i risultati della ricerca possono essere modificati da nuove scoperte, nelle scelte di sanità pubblica si devono tenere in considerazione i risultati ottenuti con le migliori prove di efficacia, disponibili nel momento e nel contesto in cui si opera. Come diceva Winston Churchill: "La democrazia è la peggior forma di governo possibile, eccezion fatta per tutte quelle altre forme che si sono sperimentate finora".

Mentre si rincorrevano sulla stampa notizie di rapporti conflittuali tra politica e mondo scientifico, è arrivata la notizia del "Patto trasversale per la scienza", organizzato dallo stesso Roberto Burioni e sottoscritto anche da Beppe Grillo e Matteo Renzi come primi firmatari. È una buona notizia. Personalmente non ho aderito al Patto, un po' perché sono contrario agli appelli e alle marce, ma soprattutto perché sono perplesso sul nome di

Patto dato al documento. Questo è più un appello preliminare, diretto alla classe politica, affinché condivida un vero e proprio patto, di cui il documento rappresenta piuttosto una lettera d'intenti. In particolare l'appello è rivolto a tutte le forze politiche italiane, affinché s'impegnino:

- *a sostenere la Scienza come valore universale di progresso dell'umanità, che non ha alcun colore politico, e che ha lo scopo di aumentare la conoscenza umana e migliorare la qualità di vita dei nostri simili;*
- *a non sostenere o tollerare in alcun modo forme di pseudoscienza e/o di pseudomedicina che mettono a repentaglio la salute pubblica come il negazionismo dell'AIDS, l'anti-vaccinismo, le terapie non basate sulle prove scientifiche, ecc...;*
- *a governare e legiferare in modo tale da fermare l'operato di quegli pseudoscientziati, che, con affermazioni non dimostrate e allarmiste, creano paure ingiustificate tra la popolazione nei confronti di presidi terapeutici validati dall'evidenza scientifica e medica;*
- *a implementare programmi capillari d'informazione sulla Scienza per la popolazione, a partire dalla scuola dell'obbligo, e coinvolgendo media, divulgatori, comunicatori, e ogni categoria di professionisti della ricerca e della sanità;*
- *ad assicurare alla Scienza adeguati finanziamenti pubblici, a partire da un immediato raddoppio dei fondi ministeriali per la ricerca biomedica di base.*

Certo i firmatari non dovranno essere solo bipartisan, dato che ormai non ci sono più due schieramenti politici contrapposti, ma multipartisan. Comunque, dando per scontata la condanna della pseudoscienza e degli pseudoscientziati, credo

più nell'opera di informazione e formazione, concordata con la politica, piuttosto che in provvedimenti punitivi per legge degli pseudoscientziati, a meno che non commettano veri e propri reati.

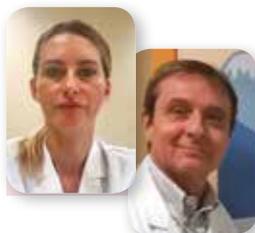
Tutte le forze politiche dovrebbero impegnarsi a sostenere la Scienza come valore universale, con tolleranza zero nei confronti della pseudoscienza e della pseudo-medicina

Sui rapporti Politica-Scienza nel nostro paese, e restando nel campo delle malattie rare di cui si occupa questa rivista, vorrei ricordare che nel 2013 il nostro Parlamento approvò quasi all'unanimità una legge che implicitamente riconosceva la validità scientifica del cosiddetto metodo Stamina e stanziava 3 milioni di euro, istituendo una Commissione che doveva individuare le malattie rare da trattare e le strutture dove produrre lo pseudofarmaco, in modo da avviare una sperimentazione clinica. Fortunatamente la Commissione (di cui facevo parte) volle prima verificare il protocollo di produzione già adottato dai proponenti e espresse parere fortemente negativo, confermato dalla successiva Commissione ministeriale dopo sospensiva delle conclusioni della prima Commissione da parte del TAR del Lazio. Com'è noto il cosiddetto metodo Stamina fu poi considerato una truffa da sentenze definitive della magistratura. Solo sei anni fa abbiamo assistito all'azione unanime delle forze politiche per la "promozione" della pseudoscienza.

Basterà un Patto trasversale per la scienza a creare l'unanimità a favore della scienza e della ricerca? Ovviamente me lo auguro.



Epilessia correlata a PCDH19 e sindrome di Dravet: fenotipi clinici e strategie terapeutiche



Federica Teutonico, Roberto Vaccari

Struttura Complessa di Neuropsichiatria dell'Infanzia e dell'Adolescenza, Dipartimento Materno-Infantile ASST Grande Ospedale Metropolitano Niguarda, Milano

Descriviamo il caso clinico di una bambina arrivata alla nostra osservazione per la comparsa di crisi epilettiche ricorrenti, configuranti uno stato epilettico (SE). La bambina, primogenita da genitori non consanguinei, era nata a termine dopo una gravidanza normale senza presentare problemi perinatali. All'anamnesi risultava una familiarità positiva per ritardo di linguaggio, disturbi psichiatrici ed epilessia in età infantile non meglio specificata.

A 8 mesi la bambina, in condizioni di apparente benessere clinico, presentò degli episodi critici ricorrenti in veglia con arresto del contatto, sguardo fisso con espressione di paura, deviazione dello sguardo a lato alterno, cianosi periorale, ipertono talora seguito da movimenti clonici agli arti superiori. Le crisi duravano 2-3 minuti, più volte al giorno, configurando uno SE.

Al momento del ricovero, la bambina presentava un'ipotonìa associata a ritardo psicomotorio globale, con maggiore compromissione nell'area comunicativa e linguistica. L'elettroencefalogramma (EEG) documentava un'attività di fondo lenta diffusa in banda theta-delta che manteneva una maggiore organizzazione nel sonno; presenti rare anomalie parossistiche focali prevalenti all'emisfero sinistro.

Gli esami biochimici (indici infiammatori, analisi del liquor, indagini metaboliche), di imaging cere-

brale e genetici (cariotipo, Array CGH), risultarono normali. In considerazione del quadro di epilessia a esordio precoce e ritardo psicomotorio si decise di avviare un'indagine genetica, mediante Nex Generation Sequencing (NGS), su un pannello di geni coinvolti nelle forme di encefalopatia epilettica a esordio precoce.

Venne iniziata terapia antiepilettica d'attacco con utilizzo consecutivo di diazepam, fenobarbital e dintoina, con parziale risposta clinica (riduzione della frequenza delle crisi).

L'EEG in trattamento mostrava una discreta organizzazione dell'attività elettrica sia in veglia che in sonno, associata a un'attività epilettiforme focale sulle derivazioni centrali di sinistra con registrazione di crisi elettrocliniche ripetute a partenza focale centro-temporale sinistra (Fig. 1).

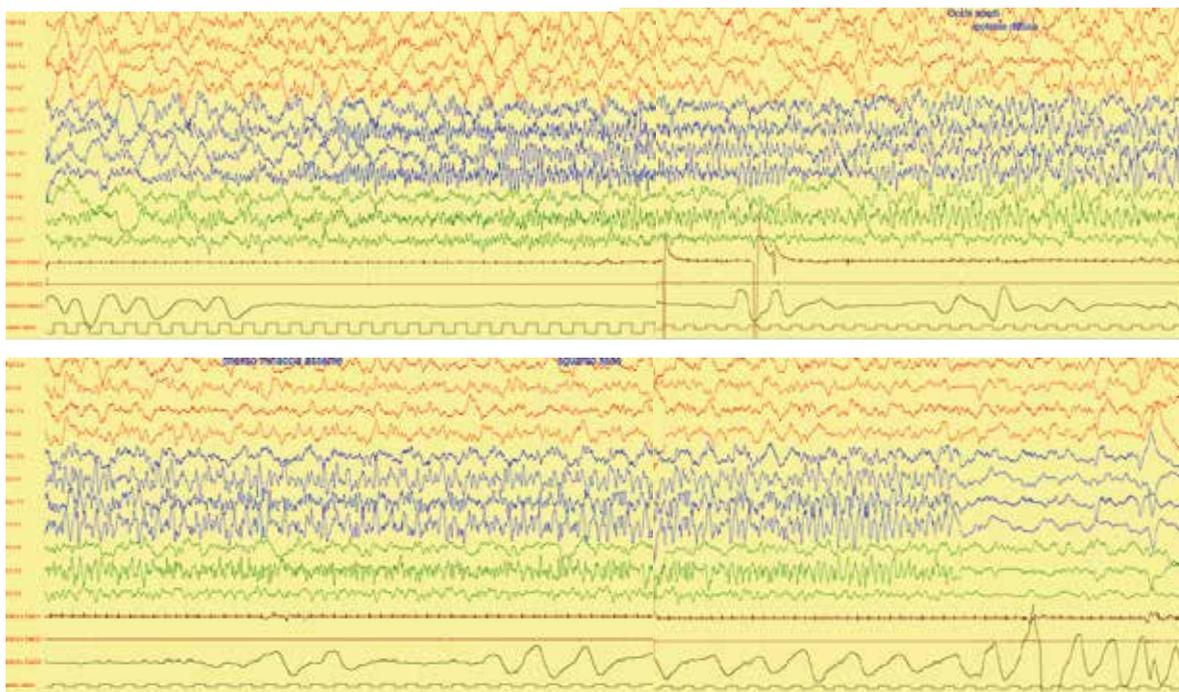
Fu poi iniziata una terapia di mantenimento per via orale prima con carbamazepina e poi con topiramato, ottenendo un controllo delle crisi.

All'età di 10 mesi la bambina presentò nuovi episodi critici in corso di febbre, semeiologicamente

Nella bambina che dagli 8 mesi presentava crisi epilettiche ricorrenti, non rispondenti ai farmaci, l'analisi molecolare rivela una mutazione del gene PCDH19

Fig. 1 EEG critico

EEG critico durante registrazione in veglia e sonno con montaggio ridotto e poligrafia (ECG, EMG deltoide sinistro e destro, respirogramma toracico). Si osserva attività rapida reclutante a partenza dalle regioni temporali di sinistra con successiva attività theta puntuta frammista a elementi a tipo punta, punta onda sulle derivazioni temporo-occipitali omolaterali. Sul piano clinico: apertura degli occhi, sguardo fisso, arresto psicomotorio con pausa respiratoria ed espressione di paura.



PCDH19 codifica per la proteina Protocaderina 19 coinvolta nei processi di adesione, migrazione cellulare e formazione delle connessioni sinaptiche nel corso dei processi di maturazione cerebrale

sovrapponibile ai precedenti. All'EEG non erano evidenti sostanziali modificazioni. La terapia d'attacco con fenitoina ev fu efficace nel controllo della crisi.

Successivamente, all'età di 12, 13, 14 e 15 mesi, la bambina presentò nuovi episodi critici in apiressia con ricorrenza in cluster pluriquotidiani. L'EEG documentava una discreta organizzazione dell'attività elettrica, associata alla presenza di anomalie epilettiformi a espressione focale prevalenti a sinistra. (Fig. 2)

L'analisi molecolare, infine, documentò la presenza di una variante patogenetica di tipo troncante (p.Tyr366Leufs10) del gene PCDH19 (NM_00184880;C1091dupC). Il gene, localizzato sul

cromosoma x (locus Xp22.1), codifica per la proteina Protocaderina.

Il trattamento sintomatico per os con clobazam in associazione a topiramato e dintoina, si dimostrò efficace; la dintoina fu sospesa dopo completo controllo delle crisi.

Attualmente la bambina ha 25 mesi e risulta libera da crisi. La valutazione neuropsichiatrica documenta un'evoluzione positiva delle competenze psicomotorie, in particolare nell'ambito dell'area comunicativo-sociale e motoria.

Sindrome da mutazione del gene PCDH19

La sindrome da mutazione del gene PCDH19 è stata descritta per la prima volta nel 2008 (1) in pa-

Nei soggetti con fenotipo clinico suggestivo di DS è utile ricercare la mutazione del gene PCDH19, associabile al 25% dei casi negativi alla mutazione per il gene SCN1A

zienti di sesso femminile con epilessia associata a ritardo cognitivo e disturbi comportamentali di grado variabile (EFMR, Female-restricted epilepsy and mental retardation) (OMIM 300088). La mutazione PCDH 19 è trasmessa da soggetti di sesso maschile portatori asintomatici, suggerendo una modalità di trasmissione X-linked "inusuale". Il meccanismo patogenetico, ad oggi, rimane sconosciuto. In letteratura sono state proposte diverse ipotesi (presenza di un gene omologo sul cromosoma Y con ruolo protettivo o "interazione" tra diverse popolazioni cellulari che esprimono le due varianti, mutata e normale, del gene) (2). La mutazione può insorgere con modalità de novo. In entrambi i casi (familiari o sporadici) la penetranza risulta incompleta, rendendo conto dell'ampia

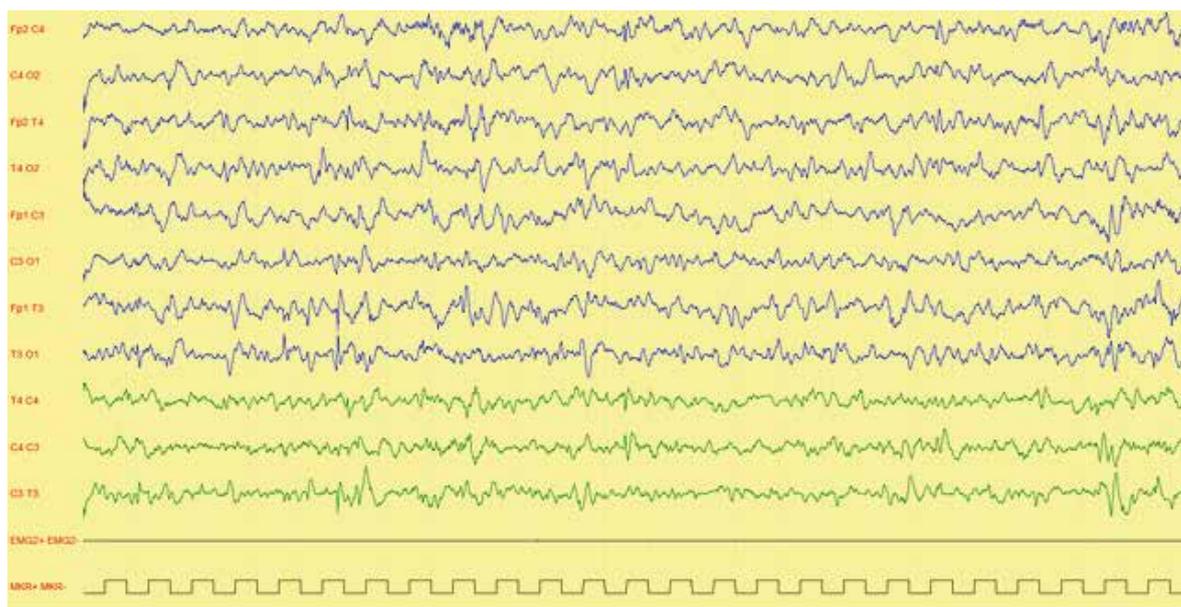
variabilità nell'espressione del fenotipo clinico. Il gene PCDH19 codifica per la proteina Protocaderina 19 coinvolta nei processi di adesione, migrazione cellulare e formazione delle connessioni sinaptiche nel corso dei processi di maturazione cerebrale (3).

Le crisi epilettiche hanno un esordio nel primo anno di vita, si presentano con frequenza elevata e mostrano farmacoresistenza. Lo sviluppo psicomotorio usualmente normale all'esordio, presenta una regressione successiva alla comparsa delle crisi con disabilità cognitiva di grado variabile, spesso medio-severo (70% dei casi). Si associano disturbi sul piano comportamentale e psichiatrico (disturbi dello spettro autistico nel 25% dei casi, disturbi ossessivi compulsivi, disturbi di ansia), evidenti e significativi anche dopo la scomparsa delle manifestazioni critiche che tendono a scomparire verso i 10-12 anni (4, 5).

In seguito alla diffusione delle nuove tecniche di indagine genetica, mutazioni a carico del gene PCDH19 sono state identificate in alcuni pazienti con sindrome di Dravet risultati negativi alla ricerca della mutazione genetica SCN1A (6).

Fig. 2 EEG intercritico

EEG intercritico testimone di una discreta organizzazione con presenza di anomalie focali a prevalente espressione temporale sinistra



Sindrome di Dravet

La sindrome di Dravet (DS) è una encefalopatia caratterizzata dalla comparsa di crisi epilettiche nel primo anno di vita favorite da stati febbrili. Le crisi sono cloniche/toniche-cloniche, monolaterali e generalizzate. È comune uno SE generalizzato o emiclonico. Altri tipi di crisi (di solito mioclonie, assenze atipiche, crisi parziali complesse) si manifestano a partire dall'età di 2-3 anni. Nel corso della malattia la durata delle crisi tende a ridursi a fronte di una frequenza aumentata, con sviluppo di farmacoresistenza nella maggioranza dei pazienti. Fattori scatenanti sono la chiusura degli occhi o la stimolazione con luce intermittente. Durante i primi stadi della malattia, l'EEG è normale, le anomalie (onde appuntite e con più punte generalizzate) compaiono a partire dai 2-3 anni. Il decorso è caratterizzato da ritardo dello sviluppo psicomotorio e dalla comparsa di disturbi del comportamento e atassia.

Lo spettro clinico associato a mutazione PCDH19 si sovrappone a quello della DS. Le due sindromi epilettiche condividono alcune caratteristiche comuni ma allo stesso tempo mostrano segni clinici peculiari, che risultano utili nella diagnosi differenziale delle due forme (7) (Tab. 1).

Caratteristiche cliniche comuni: l'età di esordio dell'epilessia nel primo anno di vita, la presenza di uno sviluppo psicomotorio normale prima delle crisi, la sensibilità alla febbre quale fattore scatenante, la progressiva comparsa di un ritardo cognitivo e comportamentale.

Caratteristiche differenti: l'incidenza nei due sessi (il fenotipo EFMR è prevalente nelle femmine, a differenza del fenotipo DS in cui entrambi i sessi sono interessati), l'età di esordio delle prime crisi (nella EFMR verso i 6-36 mesi, con uno spettro più ampio rispetto al fenotipo Dravet-like, dove solitamente la prima crisi avviene tra i 5 e gli 8 mesi), il tipo di crisi prevalenti all'esordio e la modalità di espressione ed alcuni elementi elettroencefalografici.

Tab. 1 **Caratteristiche cliniche utili nella diagnosi differenziale tra i due fenotipi clinici secondari a mutazione del gene PCDH19**

Clinica	Fenotipo Dravet-like	Fenotipo epilessia con ritardo cognitivo
Esordio delle crisi	Precoce (3-15 mesi)	Tardivo (6-36 mesi)
Tipo di crisi all'esordio	Focali motorie (emicloniche)	Focali ipomotorie con componente affettiva
Generalizzate tonico-cloniche		
Espressione delle crisi	Singole e prolungate	Breve durata, ricorrenti in cluster
Fotosensibilità EEG intercritico	Frequente Anomalie epilettiformi frequenti	Rara Anomalie epilettiformi rare/moderate

Le due sindromi epilettiche mostrano segni clinici peculiari, utili per la diagnosi differenziale

Riguardo il tipo di crisi, viene riportata una più alta incidenza di crisi in cluster e di breve durata nel fenotipo EFMR rispetto alla forma Dravet-like, che presenta generalmente crisi più lunghe e configuranti uno SE.

Crisi ipomotorie con componente affettiva (iniziale espressione di paura) sono tipiche della EFMR rispetto alla DS, in cui le crisi all'esordio sono prevalentemente di tipo clonico o emiclonico, con successiva predominanza di crisi miocloniche (8).

La storia naturale mostra un'evoluzione in genere positiva nella forma EFMR, con riduzione o regressione delle crisi dopo alcuni anni rispetto alla forma DS, in cui le crisi persistono con frequenza elevata e può svilupparsi farmacoresistenza.

Riguardo le caratteristiche EEG, è presente una più alta incidenza di anomalie epilettiformi nella forma DS, prevalentemente localizzate nelle regioni posteriori, rispetto alla forma EFMR, dove l'area prevalente è quella temporale. La fotosensibilità è specifica del fenotipo DS.

Il trattamento farmacologico nella sindrome EFMR risulta difficile soprattutto nei primi anni di vita, quando le crisi tendono a comparire con alta frequenza e risultano resistenti a molteplici terapie farmacologiche. Allo stato attuale, in letteratura esistono dati limitati, sia in termini di casistiche che di durata del follow up, sul trattamento farmacologico in questa forma di epilessia e non vi è un consenso su specifiche raccomandazioni terapeutiche (9).

Un recente lavoro multicentrico europeo su un elevato numero di pazienti ha dimostrato l'efficacia clinica dei farmaci bromide e clobazam, con una risposta positiva mantenuta nel tempo (10). In particolare clobazam ha raggiunto il completo controllo delle crisi nel 40% dei casi e una riduzione delle stesse superiore al 50% nel 6% dei casi. Dopo 12 mesi di trattamento, il 47% dei pazienti ha mantenuto una risposta clinica con una riduzione delle crisi superiore al 50%. L'uso di clobazam come farmaco add-on a valproato di sodio o topiramato risulta efficace e viene raccomandato come indicazione terapeutica anche nella DS (11).

Highlights

- *Il gene PCDH19 rappresenta uno dei geni più frequentemente coinvolti nell'eziopatogenesi di encefalopatie con epilessia a esordio nella prima infanzia.*
- *Dopo il gene SCN1A la mutazione PCDH19 rappresenta la causa più frequente di sindrome di Dravet.*
- *Il riconoscimento di peculiari caratteristiche cliniche all'esordio dell'epilessia associata a mutazione PCDH19 contribuisce alla formulazione di una precoce diagnosi e alla scelta tempestiva dei trattamenti più efficaci.*

Conclusioni

Il gene PCDH19, dopo il gene SCN1A, è il secondo gene più frequentemente coinvolto nell'insorgenza di epilessia a esordio in età infantile precoce in soggetti di sesso femminile.

Elementi clinici suggestivi in senso diagnostico sono: crisi epilettiche nel primo anno di vita, prevalentemente di tipo focale, scatenate dalla febbre, farmacoresistenti all'esordio, con ritardo cognitivo ed elevata incidenza di regressione, successiva all'esordio delle crisi, e disturbi comportamentali associati (in prevalenza disturbi dello spettro autistico).

Nei soggetti con fenotipo clinico suggestivo di sindrome di Dravet è utile procedere alla ricerca della mutazione di questo gene, essendo responsabile di circa il 25% dei casi risultati negativi alla mutazione per il gene SCN1A.

Il riconoscimento delle peculiari caratteristiche cliniche ed elettroencefalografiche rappresenta un criterio utile per una diagnosi precoce, la formulazione di un giudizio prognostico e la definizione di strategie terapeutiche mirate (Tab. 1). Nonostante l'elevata incidenza di farmacoresistenza nei pazienti con mutazioni del gene PCDH19 (specie nella fase d'esordio delle crisi), alcuni farmaci come il clobazam e i bromidi risultano maggiormente efficaci.

Bibliografia

1. Dibbens LM, Tarpey PS, Hynes K, et al. X-linked protocadherin 19 mutations cause female-limited epilepsy and cognitive impairment. *Nat Genet.* 2008;40(6):776-81.
2. Depienne C, LeGuern E. PCDH19 related Infantile Epileptic Encephalopathy: an unusual X-linked inheritance disorder. *Hum Mutat.* 2012;33(4):627-34.
3. Yagi T, Takeichi M. Cadherin superfamily genes: functions, genomic organization and neurologic diversity. *Genes Dev.* 2000;14:1169-80.
4. Specchio N, Marini C, Terracciano A, et al. Spectrum of phenotypes in female patients with epilepsy due to protocadherin 19 mutation. *Epilepsia.* 2011;52(7):1251-7.
5. Higurashi N, Shi X, Yasumoto S, et al. PCDH19 mutation in Japanese females with epilepsy. *Epilepsy Res.* 2012;99(1-2):28-37.
6. Depienne C, Bouteiller D, Keren B, et al. Sporadic infantile epileptic encephalopathy caused by mutations in PCDH19 resembles Dravet Syndrome but mainly affects females. *PLoS Genet.* 2009;5(2):e1000381.
7. Marini C, Scheffer IE, Nabbout R, et al. The genetics of Dravet Syndrome. *Epilepsia.* 2011;2:24-29.
8. Marini C, Darra F, Specchio N, et al. Focal seizures with affective symptoms are a major feature of PCDH19 gene-related epilepsy. *Epilepsia.* 2012; 53(12):2011-9.
9. Higurashi N, Nakamura M, Sugai M, et al. PCDH19-related female-limited epilepsy: further details regarding early clinical features and therapeutic efficacy. *Epilepsy Res.* 2013;106(1-2):191-9.
10. Lotte J, Bast T, Borusiak P, et al. Effectiveness of antiepileptic therapy in patients with PCDH19 mutations. *Seizure.* 2016; 35:106-10.
11. Linee guida - Il trattamento dell'epilessia in età pediatrica. SINPIA, 2017.



Diagnosi di febbre mediterranea familiare in due pazienti affette da amiloidosi AA



Simone Baldovino^{1,2}, Roberta Fenoglio¹, Laura Obici³, Antonella Barreca⁴, Dario Roccatello^{1,2}

¹CMID- SCU Nefrologia e Dialisi (ERK-net member), Centro di Ricerca di Nefrologia, Reumatologia e Malattie Rare-Centro di Coordinamento della Rete per le Malattie Rare del Piemonte e della Valle d'Aosta Ospedale S. G. Bosco, Torino, ²Dipartimento di Scienze Cliniche e Biologiche, Università di Torino, ³Centro per lo Studio e la Cura delle Amiloidosi Sistemiche, Fondazione IRCCS Policlinico San Matteo, Pavia, ⁴Dipartimento di Scienze Mediche, Università di Torino

Caso 1

Una donna romena di 66 anni, residente in Italia da 18 anni, è giunta alla nostra attenzione per insufficienza renale terminale (Cr_s 6.7 mg/dl) associata a sindrome nefrosica. L'anamnesi familiare era silente per patologie renali o metaboliche. All'esame obiettivo presentava edemi bilaterali agli arti inferiori, pressione arteriosa pari a 140/90 mmHg, assenza di segni di scompenso o di manifestazioni cliniche a carico di altri organi. Agli esami di laboratorio si documentava una proteinuria nefrosica (6.2 g/24h) in assenza di ematuria e con urocultura negativa; era presente ipoprotidemia con ipoalbuminemia (47 e 22 g/L rispettivamente), l'immunofissazione del siero e delle urine non evidenziava componenti monoclonali e il dosaggio delle immunoglobuline era ai limiti inferiori del range di normalità e le frazioni del complemento erano normali. Era presente solo un lieve incremento degli indici di flogosi (PCR: 0,8 mg/dL e SAA 11 mg/L). La ricerca di marcatori di autoimmunità (fattore reumatoide, ANA, anti dsDNA, ANCA) risultava negativa, così come la sierologia HBV, HCV e HIV.

La radiografia del torace, l'elettromiografia degli arti inferiori e l'elettrocardiogramma erano anch'essi nella norma. L'ecocardiogramma trans-toracico mostrava un'ipertrofia biventricolare e un modesto versamento pericardico non tamponan-

te. La risonanza magnetica cardiaca non evidenziava alterazioni significative.

All'ecografia dell'addome si evidenziava solo un'aumentata ecogenicità della corticale di entrambi i reni.

Si decise, quindi, di procedere con una biopsia renale percutanea. L'esame istopatologico del campione biptico (50 glomeruli) evidenziò un deposito eosinofilo nelle aree mesangiali e nelle pareti dei vasi; la colorazione rosso Congo e la valutazione con luce polarizzata evidenziarono un'intensa birifrangenza verde-mela. I depositi risultarono reattivi all'immunoistochimica con anticorpi anti-AA. Si concluse per un'"amiloidosi renale AA con importante coinvolgimento glomerulare e vascolare".

L'approfondimento dell'anamnesi personale consentì di rilevare alcuni episodi di febbre associata ad algie addominali in giovane età. La paziente non ricordava con certezza la durata ed il numero degli episodi, riferiva talora associazione con artralgie, e lesioni cutanee aspecifiche. Si decise di

La presenza di patologie infiammatorie croniche può portare allo sviluppo di amiloidosi AA, in cui prevale il coinvolgimento renale

effettuare uno screening genetico per escludere la presenza di mutazioni associate a malattie autoinfiammatorie ereditarie.

L'analisi molecolare evidenziò la presenza della mutazione p.M694I del gene MEFV in omozigosi, consentendo, unitamente al quadro clinico, di formulare la diagnosi di febbre mediterranea familiare (FMF). Nonostante l'assenza di sintomatologia sistemica al momento della diagnosi è stata avviata terapia con colchicina successivamente interrotta per intolleranza gastroenterica; contestualmente è stato avviato il trattamento dialitico sostitutivo.

Caso 2

Una donna romena di 22 anni si è presentata alla nostra attenzione per la comparsa di sindrome nefrosica con funzione renale normale insorta alla 35° settimana di gravidanza. La paziente presentava un'anamnesi familiare e personale silente ad eccezione di un'infezione cronica da virus HCV e un'ustione esofagea da ingestione di soda caustica all'età di 3 anni. All'esame obiettivo si documentavano importanti edemi agli arti inferiori. In seguito alla comparsa di importanti algie addominali venne indotto il parto alla 36° settimana di gravidanza.

Gli esami di laboratorio mostravano una sindrome nefrosica con normofunzione renale (proteinuria: 5.1 g/24h, albuminemia: 21 g/L, colesterolo totale 328 mg/dL, creatinina 0.5 mg/dl) e un moderato incremento dei marcatori di flogosi (PCR 17 mg/dl, SAA 59,1 mg/L).

La radiografia del torace e l'ecocardiogramma trans-toracico non evidenziarono nessuna anomalia mentre l'elettromiografia degli arti inferiori mostrava una minima neuropatia sensitiva assonale.

La biopsia renale effettuata in altra sede tre settimane dopo il parto documentò, alla colorazione

con rosso Congo, la presenza di abbondanti depositi di amiloide nelle pareti delle arterie e delle arteriole e a livello glomerulare e tubulo-interstiziale. Non venne però effettuata la tipizzazione. Giunta alla nostra attenzione la paziente venne pertanto sottoposta ad una punch-biopsy del grasso periombelicale che risultò negativa per la ricerca di amiloide. Un successivo esame istologico della sottomucosa rettale evidenziò, invece, depositi di amiloide immunoreattivi ad un anticorpo anti-SAA a livello dei vasi.

Vista l'assenza di qualsiasi possibile causa di infiammazione cronica venne effettuato uno screening genetico per le principali sindromi autoinfiammatorie ereditarie, ancorché in assenza di una anamnesi significativa per febbre ricorrente, artrite o lesioni cutanee. L'analisi del DNA documentò la presenza in eterozigosi della mutazione di significato patologico pM694I del gene MEFV e si riscontrò anche la variante di incerto significato p.R92Q del gene TNFRSF1A, sempre in eterozigosi. Dopo la diagnosi la paziente è tornata in Romania ed è stata persa al follow-up. Non è stato quindi possibile intraprendere una terapia con colchicina o con anti IL-1.

Interpretazione genetica

La diagnosi genetica di FMF si fonda sul riscontro di due mutazioni di significato patologico del gene MEFV, in un quadro di omozigosi o di eterozigosi composita. È noto tuttavia che una discreta percentuale di pazienti con FMF presenta, anche dopo il sequenziamento dell'intero gene, un solo allele mutato.

Se la variante identificata è di chiaro significato patologico, la diagnosi può essere comunque formulata, ma devono essere soddisfatti alcuni criteri clinici e si deve documentare un'adeguata risposta alla terapia con colchicina. Sono note oltre 300 varianti del gene MEFV e un elenco aggiornato e dettagliato è disponibile sul sito <https://infevers.umai-montpellier.fr/web/>. Non tutte sono clinicamente significative, rendendo l'interpretazione del dato genetico non sempre immediata. In particolare, alcune varianti sono molto frequenti nella popolazione generale e non devono pertanto essere erroneamente considerate di significato diagnostico (ad esempio, la variante R202Q). Il database

Le sindromi autoinfiammatorie sistemiche, principalmente la FMF, la TRAPS e le criopirinopatie, possono complicarsi con amiloidosi renale

INFEVERS riporta una recente e utilissima classificazione patogenetica delle mutazioni associate a febbri ereditarie periodiche promossa dall'International Study Group for Systemic Autoinflammatory Diseases (INSAID) (1), supportando così l'accurata interpretazione dell'esame genetico.

Per quanto riguarda il gene MEFV, le più frequenti mutazioni di chiaro significato patologico responsabili della insorgenza di FMF sono localizzate nell'esone 10, che codifica per la porzione C-terminale della proteina pirina. Il loro ruolo patogenetico è verosimilmente correlato alla capacità di ridurre la soglia di attivazione della pirina e del suo inflammasoma, promuovendo una aumentata produzione di IL-1 β (2). In particolare, la mutazione p.Met694Ile è tra le varianti localizzate nell'esone 10 che si associano a un fenotipo severo, con un elevato rischio di insorgenza di amiloidosi secondaria. Nel caso della prima paziente, la presenza di questa mutazione in omozigosi, unitamente alla ricorrenza dei tipici episodi infiammatori, ha consentito di confermare la diagnosi sia a livello clinico che genetico. Purtroppo la malattia non è stata sospettata per lungo tempo e di conseguenza la diagnosi è giunta tardivamente, solo in seguito all'insorgenza del temibile danno renale causato da amiloidosi.

Nel caso della seconda paziente, l'assenza dei caratteristici episodi febbrili e delle manifestazioni infiammatorie a carico delle sierose (peritonite, pleurite, monoartrite) che rappresentano i criteri maggiori per il sospetto clinico di FMF (3) non ha consentito di sospettare la patologia prima della comparsa del quadro renale. Pur trattandosi di un'eventualità molto rara, è noto che l'esordio clinico può occasionalmente essere rappresentato dalle manifestazioni renali dovute ad amiloidosi secondaria. Questa presentazione è classificata come FMF di tipo II (4). In questa paziente l'identificazione di un solo allele mutato in assenza di altre manifestazioni cliniche tipiche di FMF richiederebbe tuttavia, ai fini della conferma diagnostica, una chiara risposta del quadro flogistico alla terapia con colchicina. Purtroppo la paziente è stata persa al follow-up dopo la diagnosi e non è stato, quindi, possibile né intraprendere una terapia né monitorare la comparsa di sintomi e segni più tipici delle forme di sindrome autoinfiammatoria. È

La compresenza di mutazione su due geni chiave della cascata infiammatoria intracellulare ha determinato lo sviluppo di una forma di amiloidosi precoce e in assenza di sintomi di malattia autoinfiammatoria sistemica

anche possibile che allo sviluppo di amiloidosi AA presentato dalla Signora potrebbe aver contribuito anche la variante p.R92Q del gene TNFRSF1A. La mutazione p.R92Q è attualmente classificata come variante di significato clinico incerto. Si tratta, infatti, di una sostituzione aminoacidica presente in circa il 2,5% della popolazione generale. Inoltre, molti studi in vitro non ne hanno confermato l'effetto deleterio dal punto di vista funzionale. D'altra parte, questa variante è stata osservata in molti pazienti con manifestazioni cliniche compatibili con TRAPS e/o fenotipo infiammatorio, suggerendo pertanto che possa trattarsi di una mutazione a penetranza incompleta.

Discussione

La FMF è una patologia autoinfiammatoria monogenica autosomica recessiva caratterizzata da febbre e sierositi ricorrenti. Il gene mutato (MEFV) codifica per la marenostrina (chiamata anche pirina), una proteina chiave nell'attivazione della cascata infiammatoria intracellulare mediata dall'inflammasoma e nella successiva induzione della sintesi di citochine proinfiammatorie, principalmente dell'IL-1 (5).

Gli episodi infiammatori ricorrenti inducono un aumento della concentrazione sierica della proteina di fase acuta siero amiloide A (SAA) che può aggregare formando depositi di amiloide che si depositano soprattutto a livello renale (6). L'amiloidosi renale AA è contraddistinta da una proteinuria di grado variabile che può arrivare a valori nefrosici (> 3.5 g/24h) associata o meno a insufficienza renale. In assenza di trattamento, l'amiloidosi AA evolve frequentemente verso l'insufficienza renale terminale (7).

La mutazione p-M694I in omozigosi è già stata descritta come la mutazione dominante in un gruppo

Si stanno evidenziando nuovi casi di amiloidosi AA associati a forme "non tipiche" di sindromi autoinfiammatorie in cui è evidenziabile la mutazione di più geni coinvolti nell'attività dell'inflammosoma

di pazienti algerini affetti da febbre Mediterranea con un'elevata prevalenza di amiloidosi renale (8). Anche la mutazione di geni codificanti per altre proteine implicate nell'attivazione dell'inflam-

mosoma può essere associata allo sviluppo di sindromi autoinfiammatorie monogeniche e di amiloidosi secondaria. Fra queste una delle forme in cui la prevalenza di amiloidosi risulta più alta è la sindrome TRAPS, secondaria a mutazioni del gene TNFRSF1A che codifica per uno dei recettori del TNF α (5). La seconda paziente presentava una mutazione "composita" del gene MEFV e del gene TNFRSF1A. Verosimilmente la compresenza di mutazione su due geni chiave della cascata infiammatoria intracellulare ha contribuito allo sviluppo di una forma di amiloidosi precoce e in assenza di sintomi di malattia autoinfiammatoria sistemica (9).

Bibliografia

1. Van Gijn ME, Ceccherini I, Shinar Y, et al. New workflow for classification of genetic variants' pathogenicity applied to hereditary recurrent fevers by the International Study Group for Systemic Autoinflammatory Diseases (INSAID). *J Med Genet.* 2018;55(8):530-537
2. Jamilloux Y, Lefeuvre L, Magnotti F, et al. Familial Mediterranean fever mutations are hypermorphic mutations that specifically decrease the activation threshold of the Pyrin inflammasome. *Rheumatology (Oxford).* 2018 1;57(1):100-111
3. Livneh A, Langevitz P, Zemer D, et al. Criteria for the diagnosis of familial Mediterranean fever. *Arthritis Rheum.* 1997;40(10):1879-85.
4. Balci B, Tinaztepe K, Yilmaz E, et al. MEFV gene mutations in familial Mediterranean fever phenotype II patients with renal amyloidosis in childhood: a retrospective clinicopathological and molecular study. *Nephrol Dial Transplant.* 2002;17(11):1921-3
5. Lucherini OM, Rigante D, Obici L, et al. Updated overview of molecular pathways involved in the most common monogenic autoinflammatory diseases. *ClinExpRheumatol.* 2018 Jan-Feb;36 Suppl110(1):3-9
6. Westermark GT, Fändrich M, Westermark P. AA amyloidosis: pathogenesis and targeted therapy. *Annu Rev Pathol.* 2015;10:321-44.
7. Sethi S, Theis JD. Pathology and diagnosis of renal non-AL amyloidosis. *JNephrol.* 2018;31(3):343-350
8. Ait-Idir D, Djerdjouri B, Boudjennet F, et al. The M694I/M694I genotype: A genetic risk factor of AA-amyloidosis in a group of Algerian patients with familial Mediterranean fever. *Eur J Med Genet.* 2017;60(3):149-153
9. Mereuta OM, Baldovino S, Roccatello D, et al. Systemic AA amyloidosis as a unique manifestation of a combined mutation of TNFRSF1A and MEFV genes. *Amyloid.* 2013;20(2):12



Displasia Fronto Metafisaria: variabilità fenotipica ed eterogeneità genetica



Federico Grilli¹, Filippo Favuzza², Alessandra Pelle³, Elena Parrini⁴, Andrea Lombardo⁵, Vincenzo Belcastro⁶, Angelo Maria Calati⁷, Angelo Selicorni²

¹Dipartimento di Biotecnologie mediche e medicina traslazionale, Scuola di Specializzazione in Genetica Medica, Università degli Studi di Milano; ²UOC Pediatria ASST Lariana Sant'Anna, San Fermo della Battaglia, Como; ³Scuola di Specializzazione in Genetica Medica, Università degli Studi di Torino; ⁴Laboratorio di Neurogenetica, AOU Meyer, Firenze; ⁵UOC Anestesia e Rianimazione ASST Lariana Sant'Anna, San Fermo della Battaglia, Como; ⁶UOC Neurologia, ASST Lariana Sant'Anna, San Fermo della Battaglia, Como; ⁷UOS Chirurgia Toracica d'Urgenza ASST Lariana Sant'Anna, San Fermo della Battaglia, Como

La storia di FG

FG è giunta alla nostra attenzione all'età di 16 anni, trasferita dalla Terapia Intensiva dove era stata ricoverata per stato di male epilettico di nuova insorgenza. La paziente presentava un quadro malformativo complesso, caratterizzato da: anomalie cranio facciali, sviluppo cognitivo borderline, scarsa crescita ponderale e anomalie scheletriche (cifoscoliosi grave, pectus excavatum, valgismo arti inferiori).

Durante la degenza è stata necessaria ventilazione con maschera laringea e temporanea tracheostomia. La tomografia computerizzata (TC) encefalica

escludeva alterazioni focali; la TC del massiccio facciale mostrava iperostosi diffusa fronto-occipitale, agenesia dei seni frontali, ipoplasia dei seni mascellari, delle cellette etmoidali e delle mastoidei, iperostosi dell'osso zigomatico bilateralmente (Fig. 1,2). La TC del torace evidenziava ipoespansione dell'emitorace sx, occupato quasi interamente dal cuore per importante scoliosi dorsale dx convessa. L'ecografia cardiaca non evidenziava anomalie.

Trasferita presso il reparto di Pediatria, all'EEG per-

Fig. 1 TC massiccio facciale, ben visibili l'iperostosi frontale, la sclerosi della base cranica e l'agenesia del seno frontale



La paziente presentava un quadro malformativo complesso con anomalie cranio-facciali, sviluppo cognitivo borderline, scarsa crescita ponderale e anomalie scheletriche

La variante c.3557C>T in eterozigosi del gene FLNA, presente anche nella madre e nella sorella della paziente, conferma l'ipotesi di DFM

sistevano parossismi intercritici e critici, prevalentemente delle regioni anteriori bilateralmente. Il trattamento con levetiracetam e lamotrigina portava alla normalizzazione clinica ed elettrica. La spirometria mostrava un quadro restrittivo/ostruttivo misto. La complessità del quadro clinico suggeriva l'approfondimento dell'ambito dismorfologico.

Anamnesi familiare. FG risultava figlia terzogenita di genitori sani non consanguinei. La madre era stata sottoposta a cranioplastica per "protrusione ossea" frontale, non meglio specificata; sviluppo cognitivo normale, statura regolare, peso ai limiti inferiori della norma, scarsa rappresentazione delle masse muscolari. La sorella maggiore era affetta da ritardo cognitivo e protrusione sovraorbitaria; il fratello era sano.

Esame obiettivo. FG mostrava un peso <3°pc, altezza al 25°pc, masse muscolari iposviluppate, iperostosi sopraorbitale, lieve ipertelorismo, protrusione dei bulbi oculari e micrognatia, mani con dita allungate e camptodattilia, marcata scoliosi ed importante valgismo delle ginocchia. All'audiometria era presente ipoacusia mista di grado moderato. Il quadro era suggestivo per una possibile Displasia Fronto Metafisaria (DFM).

Lo studio del gene FLNA, mostrò la presenza della variante c.3557C>T in eterozigosi (esone 22, dominio ripetuto 10). La mutazione era presente anche nella madre e nella sorella pur con un'ampia variabilità di espressione all'interno del nucleo familiare.

La Displasia Fronto Metafisaria

La DFM è una displasia scheletrica sclerosante, con estrema variabilità di espressione, interessamento delle ossa del cranio e delle ossa tubulari, comorbidità extra-scheletriche, tra cui malformazioni cardiache, urogenitali e tracheobronchiali (1,2). La sua prevalenza è stimata <1/1.000.000.

In base all'ereditarietà distinguiamo la Displasia Fronto Metafisaria tipo 1 (DFM1) con trasmissione

X-linked (XL) dovuta a mutazioni del gene FLNA, e la Displasia Fronto Metafisaria tipo 2 (DFM2) autosomica dominante (AD) per la quale sono state proposte mutazioni in eterozigosi nei geni MAP3K7 e TAB2.

Quadro clinico

Le DFM1 e DFM2 condividono le manifestazioni fenotipiche, seppur con differenze per frequenza e gravità di alcune di esse. La **tabella 1** definisce i criteri diagnostici, divisi per sesso, proposti da Robertson et al. nel 2006 (1).

Fenotipo cranio-facciale

È caratterizzato dalla presenza di iperostosi frontale/supraorbitaria, ipertelorismo, inclinazione antimongolica delle fessure palpebrali (1) e micrognatia (2). Di frequente riscontro sono anche guance paffute e radice nasale slargata, solitamente presenti nelle forme AD (9).

Anomalie scheletriche

È presente interessamento delle ossa tubulari, predominante a livello delle mani (deformità delle ossa metacarpali e delle falangi) con aracnodattilia, camptodattilia, slargamento delle falangi distali e deviazione ulnare delle dita. Spesso sono associate contratture articolari a carico di polso e gomito (2). Nel periodo neonatale alcuni pazienti possono presentare un quadro sovrapponibile a quello dell'artrogriposi distale (4,5). In un numero significativo di soggetti femminili è, inoltre, evidente un'ipoplasia delle falangi distali dei piedi (8). Altre anomalie dell'apparato scheletrico includono pectus excavatum, sindattilia, varismo di metatarso e metacarpo, alluce lungo e valgo, asimmetria del bacino (6) e scoliosi (1), che in alcuni casi è rapidamente progressiva con necessità di correzione chirurgica (4).

Dati radiologici

Sono rappresentati da rimodellamento delle ossa metacarpali, metatarsali e falangee, anomalie metafisarie e diafisarie, sclerosi della base del cranio ed ispessimento del calvarium. Caratteristiche anche l'età ossea avanzata, l'assenza del seno frontale, la presenza di sperone mandibolare e alterazioni costo-vertebrali. Un numero significativo di soggetti femminili presenta a livello radiologico fusione delle ossa carpali (trapezio e scafoide). È, inoltre, osservabile una fusione dei corpi vertebrali

cervicali nei maschi con mutazione FLNA (2) e in entrambi i sessi nelle forme AD (9).

Malformazioni maggiori e problematiche mediche associate

Possono essere evidenti anomalie cardiache, tracheo-bronchiali e urologiche. Le prime comprendono difetti interatriali e interventricolari, stenosi della valvola polmonare, miocardio non compatto, aneurismi vascolari (1,6). Possono essere presenti stenosi della laringe, dell'uretra e dell'uretere. Frequente è l'iposviluppo della muscolatura, soprattutto del cingolo scapolare e delle mani con ipoplasia dell'eminanza tenar, non associato a deficit di forza (1). È spesso presente ipoacusia, fre-

quentemente trasmissiva, solitamente progressiva (1,2). Sono state descritte anomalie dentali (sovraffollamento, microdontia, ipodontia) e palatoschisi (1), ambliopia e difetti del visus (6). Nella DFM2 c'è una maggior predisposizione allo sviluppo di cheloidi, soprattutto nel sesso femminile

Iperostosi sopraorbitale, ipertelorismo e micrognatia definiscono il fenotipo cranio-facciale: sono presenti anomalie scheletriche, soprattutto a livello di mani, polsi e gomiti

Tab. 1 Criteri diagnostici

Criteri	Clinici		Radiologici	
	Maschi	Femmine	Maschi	Femmine
Obbligatori	Iperostosi sopraorbitale	Iperostosi sopraorbitale	Sclerosi della base del cranio	Sclerosi della base del cranio
	Ipertelorismo	Ipertelorismo	Rimodellamento delle ossa del metatarso, metacarpo e falangee	
			Anomalie metafisarie e/o diafisarie	
Maggiori	Contratture in flessione delle dita Deviazione ulnare delle mani	Contratture in flessione delle dita Deviazione ulnare delle mani		
Minori	Stenosi sottoglottica	Micrognatia*	Età ossea avanzata	Assenza del seno frontale
	Stenosi/atresia uretrale	Ipoplasia della falange distale	Coalizione carpale e tarsale	
	Dita allungate	Dita allungate	Assenza del seno frontale	
	Ipoplasia della falange distale		Sperone mandibolare antero inferiore	
	Scoliosi		Fusione dei corpi vertebrali cervicali	
	Micrognatia*		Deficienza degli archi vertebrali posteriori	
			Coste "Coat hanger"	
		Scoliosi		

Nei maschi la diagnosi di DFM viene posta se sono presenti:

- tutti i criteri obbligatori (clinici e radiologici) ed entrambi i criteri maggiori
- tutti i criteri obbligatori (sia clinici che radiologici), un criterio maggiore e almeno due criteri minori

La diagnosi di DFM nel sesso femminile viene posta solo in presenza di tutti i criteri obbligatori (clinici e radiologici).

*Proposto come criterio obbligatorio in successivi lavori^{2,10}

Pur in mancanza di una chiara correlazione genotipo-fenotipo, alcune mutazioni sono state associate a malformazioni gravi; diverse le condizioni cliniche che entrano in diagnosi differenziale

(9,10). Ipoacusia, palatoschisi, scoliosi, anomalie tracheo-bronchiali, difetti genitourinari e cardiaci sono più frequenti nella forma AD (10).

Lo sviluppo psicomotorio ed intellettuale è solitamente normale e ad oggi non sono stati riportati casi di ritardo nelle forme XL (10). Tale caratteristica è, peraltro, descritta in diverse condizioni dello spettro oto-palato-digitale (OPD), anch'esse dovute a mutazioni del gene FLNA e di cui la DFM fa parte, rendendo verosimile una correlazione tra la mutazione familiare riscontrata ed il ritardo presente nella sorella di FG. Nelle forme AD sono, invece, descritti 3 casi con disabilità intellettiva (7,10).

Aspetti genetici

La DFM1 è causata da mutazioni gain-of-function del gene FLNA (Xq28) che codifica per la Filamina A, proteina coinvolta nella modulazione del citoscheletro e nella trasduzione del segnale, migrazione e adesione cellulare (1,3). L'ereditarietà XL rende conto di un fenotipo solitamente più grave nei maschi (talvolta letale) (1,2). Nelle femmine la variabilità fenotipica può essere influenzata dal grado di inattivazione del cromosoma X (2). A livello proteico la frequenza delle mutazioni è prevalente nel dominio di legame con l'actina, e nei domini ripetuti 9-10, 14-16 e 22-23 (1).

Sebbene al momento non sia stata descritta una chiara correlazione genotipo-fenotipo (3), si possono osservare alcune differenze cliniche. Mutazioni del dominio ripetuto 9-10 ricorrono spesso in maschi con tracheomalacia, infezioni polmonari ricorrenti, ipoplasia delle falangi distali, habitus astenico, anomalie del tratto renovescicale (1). In particolare le mutazioni c.3668C>T e c.3746T>C sono state associate a gravi malformazioni renovescicali e letalità nei maschi (1).

L'ipoacusia trasmissiva è più frequente nei soggetti con mutazioni nei domini ripetuti 14-16 e 22-23 (1). Mutazioni del dominio 17-24 si associano a fenotipo più grave nelle femmine e letalità nei maschi (1,8).

Il difetto molecolare di base della forma AD è rappresentato da mutazioni a carico dei geni MAP3K7 (6q15) e TAB2 (6q25.1) (10). Ad oggi in letteratura sono riportati solo 20 casi di DFM AD con mutazione definita; non è chiara, quindi, la reale detection-rate della forma AD.

Diagnosi differenziale

Mutazioni del gene FLNA sono osservate anche in una vasta gamma di altre condizioni cliniche che entrano in diagnosi differenziale con la DFM e rappresentano le altre condizioni dello spettro OPD (3) (S. OPD tipo 1 e 2, la S. Melnick-Needles, e la Displasia Ossea Terminale) per le forme XL, e la S. Cardio Spondilo Carpo Faciale per le forme AD. Queste condizioni mostrano coinvolgimento delle ossa tubulari e del cranio, apparato respiratorio e genitourinario, ipoacusia (18); pertanto, la diagnosi differenziale richiede un attento esame dei dati clinico- radiologici.

Follow-up clinico

Ad oggi non è stato descritto un preciso protocollo di follow-up per i pazienti con DFM. Sono segnalate in particolare complicanze respiratorie secondarie ad anomalie tracheobronchiali, rese ancor più critiche da eventuali difficoltà di intubazione per la presenza dei noti dismorfismi craniofacciali come nel caso di FG. Nei pazienti con storia di infezioni ricorrenti o alterazioni dello svuotamento vescicale andrebbero eseguite ecografia alla ricerca di eventuali dilatazioni delle vie urinarie e indagini urodinamiche. Dato il carattere spesso progressivo dell'ipoacusia si raccomanda l'esecuzione di follow-up audiologici periodici ed eventuale trattamento protesico ove necessario.

Imprescindibile l'impostazione di follow-up ortopedico con particolare attenzione alla comparsa ed all'evoluzione della scoliosi. Interventi di cranioplastica in relazione alla "protrusione sovraorbitaria" offrono solitamente buoni risultati estetici.

Bibliografia

1. Robertson S.P. et al. Frontometaphyseal dysplasia: mutations in FLNA and phenotypic diversity. *Am J Med Genet.* 2006;140A: 1726-1736.
2. Wade E. et al. Autosomal dominant frontometaphyseal dysplasia: delineation of the clinical phenotype. *Am J Med Genet A.* 2017.
3. Cannaeerts E. FLNA mutations in surviving males presenting with connective tissue findings: two new case reports and review of the literature. *BMC Med Genet.* 2018; 8;19(1):140.
4. Morava E. et al. Clinical and genetic heterogeneity in frontometaphyseal dysplasia: severe progressive scoliosis in two families. *Am J Med Genet.* 2003; 116A:272-277.
5. Glass RBJ, Rosenbaum KN. Frontometaphyseal dysplasia: neonatal radiographic diagnosis. *Am J Med Genet.* 1995;57:1-5.
6. Zenker M. et al. Genotype-epigenotype-phenotype correlations in females with frontometaphyseal dysplasia. *Am J Med Genet.* 2006; 140A:1069-1073.
7. Wade E.M. et al. Mutations in MAP3K7 that Alter the Activity of the TAK1 Signaling Complex Cause Frontometaphyseal Dysplasia. *Am J Human Genetics.* 2016; 99, 392-406.
8. Berola D. Recurrence of frontometaphyseal Dysplasia in two sisters with a mutation in FLNA and an Atypical Paternal Phenotype: insight into genotype-phenotype correlations. *Am J Med Genet.* 2015;167A(5):1161-4.
9. Costantini A. et al. Expansion of the clinical spectrum of frontometaphyseal dysplasia 2 caused by the recurrent mutation p.Pro485Leu in MAP3K7. *European Journal of Medical Genetics.* 2018; 612-615.
10. Wade E.M. Autosomal dominant frontometaphyseal dysplasia: delineation of the clinical phenotype. *Am J Med Genet.* 2017;173A:1739-1746.



Utilizzo di nuove tecnologie per lo screening allargato



Giulia Forni, Sabrina Malvagia, Giancarlo la Marca

UO Laboratorio di Screening Neonatale, Biochimica e Farmacologia, AOU Meyer, Firenze

La spettrometria di massa negli ultimi anni è diventata una tecnologia leader nella biochimica clinica, nella farmacologia e in particolare nella medicina preventiva dove si è dimostrata una tecnica altamente sensibile e versatile per i programmi di screening neonatale (NBS). Questo è dovuto principalmente sia ai progressi fatti dall'hardware e dai software di sistema, sia dallo sviluppo di diverse applicazioni cliniche che hanno permesso di ottenere informazioni sempre più efficienti ai fini diagnostici.

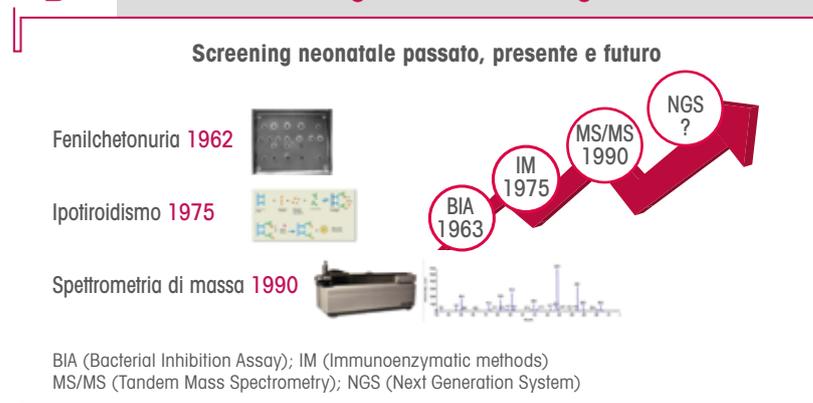
La storia degli screening neonatali inizia negli anni '60, quando il dottor Robert Guthrie inventò un

metodo per la diagnosi della fenilchetonuria, il più frequente disturbo del metabolismo degli aminoacidi, a partire da una goccia di sangue prelevata dal tallone del neonato e depositata su carta assorbente (1). Questo metodo oggi è considerato una pietra miliare lungo il percorso della scienza e della medicina moderna, avendo cambiato il destino di migliaia di individui in tutto il mondo.

Il "salto" successivo è stato compiuto trent'anni dopo, con l'introduzione della spettrometria di massa per l'identificazione degli errori congeniti del metabolismo (Fig.1).

La spettrometria di massa consente di effettuare l'analisi di più analiti contemporaneamente in un tempo relativamente breve su qualunque matrice biologica. Lo screening neonatale è sicuramente una

Fig. 1 Evoluzione tecnologica nello screening neonatale



Nella medicina preventiva la spettrometria di massa si è dimostrata una tecnologia sensibile e versatile per i programmi di screening

delle applicazioni di maggior successo della spettrometria di massa negli ultimi 25 anni. Il suo uso nei programmi di NBS dà la possibilità di identificare oltre quaranta errori congeniti del metabolismo pochi giorni dopo la nascita. La maggior parte di questi difetti, se non diagnosticati e trattati precocemente, possono causare ritardo mentale, gravi disabilità e in alcuni casi persino portare a morte.

Tuttavia, l'alto numero di disturbi inclusi nei programmi NBS ha portato anche all'aumento del numero di bambini che vengono richiamati per un secondo prelievo (2). Infatti, si deve tenere conto che il test di screening non è un test diagnostico, si fa in assenza di segni e sintomi e serve a selezionare alcuni neonati che potrebbero avere una patologia. Alcuni di questi richiami sono falsi positivi dovuti a lievi alterazioni non confermate nel successivo test. Risultati di screening falsi positivi possono causare stress genitoriale e influenzare la relazione bambino-genitore (3). Una soluzione a questo problema è l'uso dei cosiddetti *second-tier test*, ossia di metodi più complessi e specifici che implicano l'uso della cromatografia per migliorare la predittività del risultato quando questo viene positivo al test primario. Questi test vengono eseguiti sullo stesso prelievo della nascita così da ridurre i costi di una eventuale ospedalizzazione e soprattutto non creare ansia non necessaria alla famiglia.

In Italia la Legge 104 del 1992 ha reso obbligatorio il test di screening neonatale per tre patologie: fenilchetonuria, ipotiroidismo e fibrosi cistica. Nel corso degli anni, alcune Regioni hanno introdotto altre patologie nel pannello degli screening neonatale con decreto regionale. La Regione Toscana è stata una delle prime Regioni ad attivarsi, fin dal 2004, con lo screening neonatale per le malattie metaboliche su tutti i neonati dei propri punti nascita. Tuttavia l'ampliamento dei programmi di NBS dettati dalle politiche delle singole regioni, hanno determinato una mancanza di uniformità nel numero di disordini testati alla nascita in tutto il paese. Per porre fine a questa disparità, è stata

Fig. 2 Pannello nazionale delle patologie incluse nello screening neonatale a partire dal 1992 e ampliate nel 2016

Screening neonatale pannello nazionale Decreto ministeriale 13 ottobre 2016	
1992	<ul style="list-style-type: none"> • Fenilchetonuria • Ipotiroidismo
	<ul style="list-style-type: none"> • Fibrosi cistica
2017	<ul style="list-style-type: none"> • 8 aminoacidopatie • 13 organico acidurie • 4 difetti del ciclo dell'urea
	<ul style="list-style-type: none"> • 10 difetti della betaossidazione • Galattosemia • Biotinidasi
	40 DISORDINI

La legge 167 del 2016 ha introdotto l'obbligo dello screening neonatale per le malattie metaboliche rare, con un pannello che attualmente prevede il test per quaranta patologie

promulgata la legge nazionale 167 del 2016 che ha introdotto l'obbligo dello screening neonatale per le malattie metaboliche rare, permettendo a tutti i neonati del territorio nazionale di accedere indiscriminatamente a questo diritto. Attualmente, il pannello di screening uniforme prevede il test per quaranta patologie (Fig. 2).

Oggi l'uso della spettrometria di massa per test di secondo livello e test di conferma è molto promettente così come nella diagnosi precoce di nuovi disturbi con future prospettive di essere inseriti nel pannello nazionale.

Recentemente sono iniziati, anche in Italia, diversi progetti pilota per lo screening neonatale di alcune malattie da accumulo lisosomiale (LSD). Le LSD sono abbastanza rare e molti medici non hanno familiarità con le loro manifestazioni cliniche, così spesso la diagnosi avviene dopo che i pazienti hanno sofferto di danni irreversibili. Lo screening neonatale permette ai medici di seguire l'evolversi della patologia ed iniziare un trattamento precoce. Inoltre, l'incidenza di queste patologie è risultata essere molto più alta di quanto si pensasse in precedenza. Lo screening neonatale, oltre a rivelare la vera incidenza di questi rari disturbi, ha un

Rispetto alla spettrometria di massa l'analisi genetica permetterebbe una più efficace diagnosi, ma problematiche etiche e di salute pubblica la pongono a supporto dei programmi di NBS come metodo di conferma diagnostica

enorme potenziale nel migliorare la comprensione della loro storia naturale e della variabilità nella presentazione clinica (4).

L'utilizzo di nuove piattaforme per l'analisi degli acidi nucleici ha recentemente permesso la messa a punto di un test di screening neonatale per l'identificazione delle immunodeficienze severe combinate (SCID).

Il test di biologia molecolare si basa su tecniche di amplificazione genica (PCR real time) di piccoli frammenti di DNA circolanti indicatori di una non completa maturazione dei linfociti. I bambini affetti da SCID nascono apparentemente sani, ma, avendo un grave difetto del sistema immunitario, possono subire precocemente danni gravi e irreversibili o, addirittura, andare incontro a morte a causa di infezioni che sarebbero banali per soggetti sani. Poiché una terapia precoce (che può essere un trapianto di cellule staminali o una tera-

pia genica o una terapia enzimatica sostitutiva o con immunoglobuline) permetterebbe al bambino una vita normale, le SCID entrerebbero a pieno titolo nel mondo dello screening neonatale.

L'analisi genetica rappresenta l'ultima frontiera dello screening neonatale. Come per la spettrometria di massa, le innovazioni nel campo della ricerca hanno permesso lo sviluppo di avanzate tecnologie molecolari per il sequenziamento di gruppi di geni tra loro correlati (i cosiddetti pannelli genici) fino ad arrivare al sequenziamento dell'intero genoma o esoma. Tali test permetterebbero di identificare efficacemente la causa genetica di un numero ancora maggiore di malattie rare rispetto a quello ad oggi possibile con l'uso della spettrometria di massa (5).

Tuttavia, oltre al costo che comporterebbe l'eventuale messa in opera di un programma di screening neonatale basato sul sequenziamento genico, la possibilità di poter utilizzare una tecnologia così avanzata è sicuramente condizionata da complesse problematiche sia etiche che nell'ambito di salute pubblica, che ad esempio possono scaturire dall'identificazione di varianti genetiche benigne o di incerto significato clinico.

Per adesso, o almeno fino a quando il suo utilizzo non si dimostri più vantaggioso, l'analisi del DNA si pone a supporto dei programmi di NBS come metodo di conferma diagnostica.

Bibliografia

1. Guthrie R, Susi A. A simple phenylalanine method for detecting phenylketonuria in large populations of newborn infants. *Pediatrics*. 1963; 32:338-43.
2. Tarini BA, Christakis DA, Welch HG. State newborn screening in the tandem mass spectrometry era: more tests, more false-positive results. *Pediatrics*. 2006; 118:448-56.
3. Gurian EA, Kinnamon DD, Henry JJ, et al. Expanded newborn screening for biochemical disorders: the effect of a false-positive result. *Pediatrics*. 2006; 117(6):1915-21.
4. Rajabi F. Updates in Newborn Screening. *Pediatr Ann*. 2018; 47:e187-e190.
5. Friedman JM, Cornel MC, Goldenberg AJ, et al. Genomic newborn screening: public health policy considerations and recommendations. *BMC Med Genomics*. 2017; 21;10(1):9.



Le Reti in Rete



Erica Daina

Istituto di Ricerche Farmacologiche Mario Negri IRCCS, Centro di Ricerche Cliniche per le Malattie Rare Aldo e Cele Daccò, Ranica (Bergamo)

Nel novembre 2018 si è tenuta a Bruxelles la IV^o Conferenza delle Reti di Riferimento Europee (European Reference Networks, ERNs) per le malattie rare. Le Reti in questione - alle quali la Rivista MR ha più volte dato risalto - coinvolgono esperti, operatori sanitari e rappresentanti dei pazienti con l'obiettivo di agevolare la condivisione di informazioni su malattie rare e complesse che richiedono competenze e risorse altamente specializzate.

Attivate dal 2017, le attuali 24 Reti di riferimento sono impegnate nello sforzo comune di realizzare obiettivi ambiziosi, anche se la Conferenza ha sottolineato criticità e sfide ancora aperte.

Nell'Editoriale pubblicato sulla Newsletter Salute-UE il dottor Franz Schaefer dell'Università di Heidelberg - attuale presidente dei coordinatori di ERNs - invita gli operatori sanitari locali, regionali e nazionali a fare ampio uso delle risorse messe a disposizione, a beneficio dei propri pazienti con malattie rare. Il suo appello è rivolto in particolare ai medici perché indirizzino virtualmente i propri pazienti alle Reti di riferimento europee per una consulenza. Ecco allora che diventa fondamentale sapere quali sono i mezzi su cui è possibile contare e soprattutto come accedervi. La partecipazione italiana in termini di numero di Centri selezionati e ammessi a far parte di ERNs ci vede al primo posto tra gli Stati membri; non dovrebbe quindi essere un problema identificare per ciascun network i riferimenti italiani che possano offri-

re un supporto per casi complessi o proporsi come mediatori nei confronti della più ampia Rete europea (Tab. 1).

Il Centro Nazionale Malattie Rare dell'Istituto Superiore di Sanità e le Reti regionali per le malattie rare si stanno impegnando per l'integrazione tra ERNs e sistema assistenziale. Allo stesso modo l'azione di Eurordis e della Federazione Nazionale UNIAMO, impegnate nella costruzione della rappresentanza dei pazienti, contribuiranno fattivamente alla diffusione delle informazioni a tutti i potenziali interessati.

In occasione della 12^o Giornata delle Malattie Rare del 28 febbraio, abbiamo tuttavia voluto dare uno sguardo a quanto già oggi presente sul web. Va detto che il panorama si presenta piuttosto disomogeneo, con ERNs dotati di siti altamente informativi, accanto ad altri ancora in fase di sviluppo. Se la partecipazione italiana alle ERNs è di grande rilievo, anche l'impegno nella divulgazione via Internet è in larga parte promosso dai nostri specialisti.

Nella **tabella 2** sono indicati esempi di Networks che sul loro sito hanno attivato servizi di consulen-

Rilevanti la partecipazione italiana alle ERNs e la divulgazione via Internet da parte dei nostri specialisti

Tab. 1 Centri Italiani afferenti alle Reti di Riferimento Europee - ERNs

Denominazione ERN	N° Centri Italiani
• ERN BOND - ERN on bone disorders https://oife.org/what-we-do/ern-bond/	7
• ERN CRANIO - ERN on craniofacial anomalies and ENT disorders https://ern-cranio.eu/	6
• Endo-ERN - ERN on endocrine conditions https://endo-ern.eu/	10
• ERN EpiCARE - ERN on epilepsies https://epi-care.eu/	5
• ERKNet - ERN on kidney diseases https://www.erknet.org/index.php?id=home	11
• ERNICA - ERN on inherited and congenital anomalies https://ern-ernica.eu/	1
• ERN EURACAN - ERN on adult cancers (solid tumors) http://euracan.ern-net.eu/it/home-2/	17
• ERN EuroBloodNet - ERN on haematological diseases https://www.eurobloodnet.eu/index.php	21
• ERN eUROGEN - ERN on urogenital diseases and condition http://eurogen-ern.eu/	4
• ERN EYE - ERN on eye diseases https://www.ern-eye.eu/	6
• ERN GENTURIS - ERN on genetic tumor risk syndromes https://www.genturis.eu/English/Home.html	-
• ERN GUARD-HEART - ERN on diseases of the heart http://guardheart.ern-net.eu/	6
• ERN ITHACA - ERN on congenital malformations and rare intellectual disability http://www.ernithaca.org/	8
• ERN RARE-LIVER - ERN on hepatological diseases https://www.rare-liver.eu/	3
• ERN LUNG - ERN on respiratory diseases https://ern-lung.eu/	15
• MetabERN - ERN on hereditary metabolic disorders https://metab.ern-net.eu/	11
• ERN EURO-NMD - ERN on neuromuscular diseases https://ern-euro-nmd.eu/	15
• ERN PaedCan - ERN on paediatric cancer (haemato-oncology) http://paedcan.ern-net.eu/	9
• ERN ReCONNECT - ERN on connective tissue and musculoskeletal diseases http://reconnect.ern-net.eu/	8
• ERN RITA - ERN on immunodeficiency, autoinflammatory and autoimmune diseases http://rita.ern-net.eu/	5
• ERN RND - ERN on neurological diseases http://www.ern-rnd.eu/	4
• ERN Skin - ERN on skin disorders http://skin.ern-net.eu/	6
• ERN TRANSPLANT-CHILD - ERN on transplantation in children https://www.transplantchild.eu/en/	4
• VASCERN - ERN on multisystemic vascular diseases https://vascern.eu/	6

Le consultazioni online evitano al paziente di doversi spostare e consentono il risparmio di risorse

za grazie ai quali gli specialisti dei Centri partecipanti possono condividere virtualmente casi complessi mediante una piattaforma sicura (dati verificati al 15 gennaio 2019). L'idea che la collaborazione virtuale tra chi segue casi complessi possa rappresentare un vantaggio per i pazienti con malattie rare sembra in effetti prendere progressivamente forma e sostanza.

Come giustamente sottolineato nell'Editoriale, le consultazioni online evitano al paziente di doversi spostare e di incorrere in spese o altri oneri legati al viaggio e consentono di risparmiare risorse.

Il principale problema è peraltro rappresentato dal fatto che proprio i Paesi più bisognosi sono anche quelli con meno Centri partecipanti ad ERNs e quindi con le maggiori difficoltà di accesso all'assistenza che le Reti europee sono in grado di offrire.

Solo cominciando ad utilizzare le risorse, esplorandone gli aspetti normativi e cercando di superare le difficoltà, la comunità allargata di quanti si occupano di malattie e malati rari potrà concreta-

Tab. 2 ERNs che hanno attivato il Sistema di consultazione virtuale online, Clinical Patient Management System (CPMS)

Denominazione ERN	Sito web multilingua
• Endo-ERN	
• ERN EpiCARE	X
• ERKNet	
• ERN	
• eUROGEN	
• ERN EYE	X
• ERN GENTURIUS	X
• ERN LUNG	
• ERN EURO-NMD	
• ERN ReCONNET	
• ERN RITA	
• ERN RND	
• ERN TRANSPLANT-CHILD	
• VASCERN	

mente contribuire a migliorarle e potenziarle. Se le possibilità di consultazioni virtuali sono in fase di avvio, il passo successivo sarà quello di utilizzare servizi di tele-consulenza anche per monitorare e seguire i pazienti.

Ancora un esempio di come le malattie rare possano favorire lo sviluppo di tecnologie che saranno poi utili per tutti.



La somministrazione a domicilio dei farmaci



Fernanda Torquati¹, Stefania Tobaldini²

¹Presidente Associazione Italiana Gaucher ONLUS, ²Presidente AIAF – Associazione Italiana Anderson-Fabry ONLUS

Il 24 ottobre 2018 si è tenuto a Roma il convegno "Home therapy per una migliore qualità di vita", organizzato dalle associazioni nazionali di riferimento per i pazienti con malattia lisosomiale: AIAF Onlus (Associazione Italiana Anderson-Fabry), AIG-Gaucher Onlus (Associazione Italiana Gaucher), AIG-Glicogenosi Onlus (Associazione Italiana Glicogenosi) e AIMPS Onlus (Associazione Italiana Mucopolisaccaridosi). Insieme alla Presidente dell'Intergruppo Parlamentare per le Malattie Rare, Senatrice Paola Binetti, associazioni, istituzioni, clinici e portatori di interesse si sono confrontati sull'importanza di garantire su tutto il territorio nazionale la terapia domiciliare per i pazienti in cura con terapia enzimatica sostitutiva (Ert) per annullare le disparità esistenti tra le varie Regioni italiane.

La Anderson-Fabry, la Gaucher, la Glicogenosi e le Mucopolisaccaridosi sono malattie diverse, accomunate dalla carenza o mancanza di un enzima che provoca accumulo lisosomiale, per il quale spesso l'unico trattamento è la terapia enzimatica sostitutiva, un'infusione cui il paziente deve sottoporsi per tutta la vita, ogni 7 o 14 giorni a seconda della patologia e con una durata variabile dalle 2 alle 6 ore. Spesso le terapie ospedaliere vengono somministrate in orari coincidenti con quelli lavorativi o scolastici costringendo i pazienti ad un numero di assenze variabile da 26 a 52 giornate all'anno, che raddoppiano nel caso di paziente pediatrico con un genitore a sua volta malato.

Così, anche a causa del mancato riconoscimento di invalidità ai sensi della L.104/1992, spesso i pazienti sono costretti a chiedere permessi e ferie per effettuare le terapie e a sostenere costi e disagi per raggiungere l'ospedale (1).

L'opportunità della terapia domiciliare per questi farmaci era stata affrontata nel "Documento sulla somministrazione a domicilio di farmaci ad alto costo per persone con malattia rara (7/11/2012)", approvato dalla Commissione Salute e dalla Conferenza Regioni e PPAA, nel quale si legge "L'accesso a tale somministrazione è un diritto del paziente, qualora le sue condizioni cliniche lo consentano. L'offerta dell'assistenza domiciliare, anche per quanto riguarda queste somministrazioni, attraverso l'SSR è compito che tutte le Regioni e le Province Autonome devono assolvere. Tale offerta (...) deve essere garantita dal servizio pubblico a ciò deputato, anche se può in taluni casi essere integrata da un'offerta privata, secondo le procedure di acquisizione di servizi che ogni Regione o Provincia Autonoma ha definito." (2)

Le associazioni di pazienti con malattie lisosomiali chiedono uniformità sul territorio nazionale per garantire la terapia domiciliare per i pazienti in cura con Ert

Attualmente, in Italia, ogni Regione si comporta in modo differente. Nel caso della malattia di Anderson-Fabry, malattia di Gaucher e Mucopolisaccaridosi l'Ert in regime domiciliare non è ancora consentita in Piemonte, Trentino, Emilia Romagna, Umbria, Toscana e Marche. Per la Glicogenosi, invece, la terapia domiciliare non è consentita in nessuna regione, nonostante in altri Paesi europei sia già attiva.

In base ad un modello sperimentato con uno studio pilota avviato in Calabria nel 2008 e successivamente implementato ed adottato oggi da molte Regioni Italiane, si è potuto dimostrare che la home therapy offre la possibilità di concordare gli appuntamenti adattandoli alla quotidianità e quindi in orario extra scolastico o extra lavorativo, con netta riduzione delle assenze dal lavoro o da scuola. Permette, inoltre, l'abbattimento dei costi per recarsi all'ospedale ma anche una minore esposizione a rischio di incidenti stradali; aumenta la regolarità nella frequenza della terapia, non più vincolata alla disponibilità di posti letto e diminuisce la percezione della malattia, migliorando così l'aderenza terapeutica e la qualità di vita anche a livello psicologico.

Questo modello di terapia domiciliare permette inoltre di annullare i costi per i day hospital e per gli accessi ambulatoriali, liberando spazi e personale, che possono essere destinati ad altre situazioni di emergenza e necessità ospedaliera. Inoltre, laddove la Regione non riesca a fornire direttamente l'assistenza domiciliare, questa può essere erogata anche grazie al sostegno economico delle aziende



La terapia domiciliare offre la possibilità di concordare gli appuntamenti in base alle esigenze individuali, senza doversi recare in ospedale e migliorando l'aderenza terapeutica

farmaceutiche ed affidata ad aziende private in convenzione con le strutture pubbliche. La partnership pubblico-privato permette anche di accedere alla terapia domiciliare ai pazienti che non rientrano nei criteri di attivazione dell'Assistenza Domiciliare Integrata (ADI) a causa del mancato riconoscimento di invalidità ai sensi della legge 104/1992. La sottoscrizione di un Patto di Intesa tra Associazioni e Intergruppo Parlamentare per le Malattie Rare, a fine convegno, ha sancito l'impegno di collaborazione tra Istituzioni e Associazioni Pazienti per estendere la terapia domiciliare in tutto il territorio nazionale.

Maggiori informazioni sulle Associazioni di Pazienti con malattie lisosomiali sono disponibili ai siti:

- www.gaucheritalia.org
- www.aiaf-onlus.org
- www.aig-aig.it
- www.aimps.org

Bibliografia

1. Legge 104/1992: Legge-quadro per l'assistenza, l'integrazione sociale e i diritti delle persone handicappate. (GU Serie Generale n.39 del 17-02-1992 - Suppl. Ordinario n. 30).
2. Documento sulla somministrazione a domicilio di farmaci ad alto costo per persone con malattia rara (7/11/2012).



Utilità di un sistema integrato di registrazione delle malattie rare su base regionale: l'esperienza della Regione Friuli Venezia Giulia



Annarita Tullio¹, Bruno Bembi², Francesca Valent¹

¹Istituto di Igiene ed Epidemiologia Clinica, Azienda Sanitaria Universitaria Integrata di Udine, ²Medico Pediatra e Genetista, Trieste

L'importanza dei registri

Gli studi osservazionali sono fondamentali per conoscere le patologie umane, particolarmente quando si tratta di patologie rare. Sono utili per comprendere gli aspetti epidemiologici e per la programmazione sanitaria, ma possono servire anche per disegnare protocolli di sperimentazione terapeutica. Da qui nasce l'esigenza di predisporre registri condivisi di malattie rare (MR) (1,2). In genere, le difficoltà che si incontrano sono legate a problemi di copertura economica, di scarsa accuratezza nella definizione degli items, di qualità e rappresentatività dei dati e di rispetto delle norme sulla privacy. Vi sono, inoltre, problemi correlati alle carenze di linee guida per le specifiche patologie ed all'eterogeneità degli operatori coinvolti (3). Nel nostro Paese dal 2001 esiste una Rete Nazionale

delle Malattie Rare che include il Registro Nazionale Malattie Rare (RNMR) gestito dall'Istituto Superiore di Sanità (ISS). Il registro centralizza i dati provenienti dai registri regionali (4,5), raccogliendo un "data-set

Fig. 1 Dati disponibili attraverso il Sistema Informativo Sanitario Regionale del Friuli Venezia Giulia

I dati possono essere utilizzati con i dati del Registro Malattie Rare tramite linkage



Dopo la revisione dei LEA la Regione FVG ha riorganizzato la rete regionale con modalità hub and spoke, articolata in sotto-reti corrispondenti ai gruppi di MR individuate dal decreto

Nel periodo 2010-2017 in FVG sono stati registrati 4250 pazienti affetti da MR, l'81% dei quali residenti nella regione, 811 in altre regioni italiane ed il 4% provenienti da altri paesi UE

minimo” di informazioni che sono state definite nel maggio 2007 dal Tavolo Tecnico delle Malattie Rare della Conferenza Stato-Regioni; esso comprende una parte anagrafica (identificativo univoco del paziente, sesso, data di nascita, luogo di nascita, luogo di residenza, stato in vita) ed una parte relativa alla malattia (diagnosi, regione e struttura della diagnosi, data di esordio, data di diagnosi, farmaco orfano utilizzato) (6).

Nella Regione Friuli Venezia Giulia (FVG) il Registro Malattie Rare (RMR) è diventato pienamente operativo nel 2010. Da quel momento i presidi della rete regionale delle malattie rare sono obbligati a compilare i campi previsti nelle “schede paziente” del software gestionale del Sistema Informativo Sanitario Regionale (SISR). La compilazione è necessaria per erogare al paziente l'esenzione al pagamento del ticket sanitario.

Dopo la revisione dei livelli essenziali di assistenza (LEA) (7), la Regione ha riorganizzato la rete regionale con modalità hub and spoke, articolata in sotto-reti corrispondenti ai gruppi di malattie indi-

viduate dal decreto. La disponibilità di un sistema informativo che mette on-line l'intera rete sanitaria della Regione, ha consentito un linkage tra il RMR e gli altri data-base operativi esistenti (Fig. 1). Questo ha reso possibile per ogni paziente l'integrazione di un rilevante numero di informazioni utili dal punto di vista epidemiologico e di programmazione sanitaria.

Malattie rare in FVG

Una prima analisi è stata eseguita integrando i dati raccolti dal registro nel periodo 01/01/2010-31/12/2017 con i data-base amministrativi relativi a mortalità, ospedalizzazioni, visite ambulatoriali, esami di laboratorio e procedure, prescrizioni farmacologiche ed accesso alle cure integrate (esclusa sprue celiaca).

Per i pazienti regionali, l'osservazione iniziava al momento della prima registrazione e terminava in presenza di decesso, cambio di residenza fuori Regione o al 31/12/2017. Per i pazienti extraregionali erano disponibili invece solo i dati di visite ed ospedalizzazioni che sono stati considerati dalla data di registrazione al 31/12/2017. Le analisi sono state stratificate per gruppo di MR.

La prevalenza delle MR nei residenti del FVG è stata calcolata rapportando il numero di pazienti vivi, registrati a tale data, residenti in Regione, con il totale della popolazione residente (8). Le analisi sono state svolte utilizzando il pacchetto statistico SAS, versione 9.4 (SAS Institute Inc., Cary, NC, USA).

Consenso informato e Comitato Etico: essendo i dati anonimizzati alla fonte, per questo studio non è stato necessario richiedere il consenso informato da parte dei pazienti, né l'approvazione del Comitato Etico Regionale per la raccolta dati.

Risultati

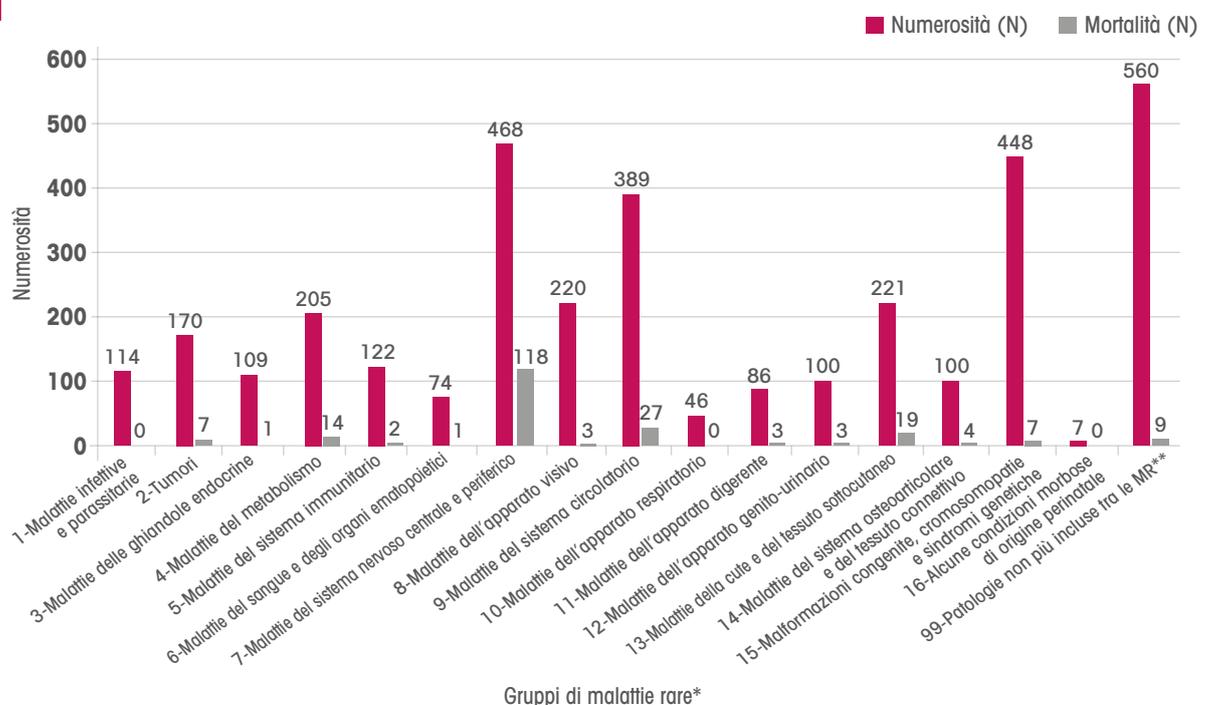
Nel periodo 2010-2017 in FVG sono stati registrati 4250 pazienti affetti da MR, di questi l'81% (N=3439) erano residenti in FVG e 811 in altre regioni italiane, in maggior parte nella Regione Veneto (N=445, 55%), mentre 36 pazienti (4%) provenivano da altri Paesi della UE (Fig. 2).

Quasi il 50% dei pazienti extraregionali rientrava nei gruppi delle Malattie Me-

Fig. 2 Numero di registrazioni di nuovi casi nel Registro Malattie Rare del Friuli Venezia Giulia per anno di registrazione e per residenza



Fig. 3 Numerosità e mortalità dei pazienti iscritti nel Registro regionale Malattie Rare FVG residenti in Regione divisi per gruppi di patologie, periodo 2010-2017



* Elenco delle malattie rare divise in gruppi come da DPCM 12 gennaio 2017.

** Come da DPCM 12 gennaio 2017; sindrome di Down, sindrome di Klinefelter, connettiviti indifferenziate.

taboliche (N=189) o delle Malformazioni Congenite-Cromosomopatie-Sindromi genetiche (N=190). Il 55% di questi pazienti ha eseguito visite ambulatoriali (447 pazienti per un totale di 2302 visite; in media 5 visite per paziente) ed il 45% è stato ospedalizzato (367 pazienti per un totale di 1189 ospedalizzazioni, in media 3 per paziente con un totale di 4498 giorni di ricovero). Si è osservata una grande variabilità tra i gruppi, in particolare i pazienti con Malformazioni congenite-Cromosomopatie-Sindromi genetiche hanno effettuato il maggior numero di visite (N=786), mentre i pazienti con patologie metaboliche hanno mostrato il maggior numero di ospedalizzazioni (N=524).

I gruppi di malattia più rappresentati sono stati: Sistema Nervoso, Sistema Circolatorio (incluse patologie immuno-reumatologiche) e Malformazioni congenite-Cromosomopatie-Sindromi genetiche, (Fig. 3). Durante il periodo di osservazione è deceduto il 6% dei pazienti (N=218), di questi, 118 presentavano una malattia del Sistema Nervoso. Le

I gruppi di malattia più rappresentati sono stati sistema nervoso, sistema circolatorio e malformazioni congenite-cromosomopatie-sindromi genetiche

neoplasie sono state la principale causa di morte in diversi gruppi, non solo in quello dei Tumori rari. Tra i pazienti con patologie metaboliche e del sistema nervoso, la maggior parte dei decessi era correlata alla malattia di base.

Valutando il rapporto di genere (Fig. 4) nel contesto dei differenti gruppi si è evidenziata una prevalenza del sesso femminile per i gruppi relativi ai sistemi immunitario, circolatorio, cute-sottocutaneo, osteomuscolare-connettivo e malformazioni-sindromi cromosomiche. Il gruppo dell'apparato genito-urinario comprendeva essenzialmente donne, essendo la patologia prevalente la cistite interstiziale.

Relativamente alle ospedalizzazioni per gruppo di

malattia (Tab. 1), circa il 25% dei pazienti ha avuto in media una ospedalizzazione ogni due anni. Frequenze più elevate di ospedalizzazione si sono osservate nei gruppi dei Tumori Rari, Malattie Metaboliche, Malattie Immuni, Sistema Nervoso, Malattie del Sistema Osteomuscolare e Condizioni Morbose Perinatali. La maggior parte delle diagnosi di dimissioni era correlata alla patologia primitiva. La distribuzione del numero di visite ed esami annuali è risultata molto variabile tra i vari gruppi, mentre il servizio ambulatoriale più utilizzato è stato quello di rieducazione motoria e riabilitazione.

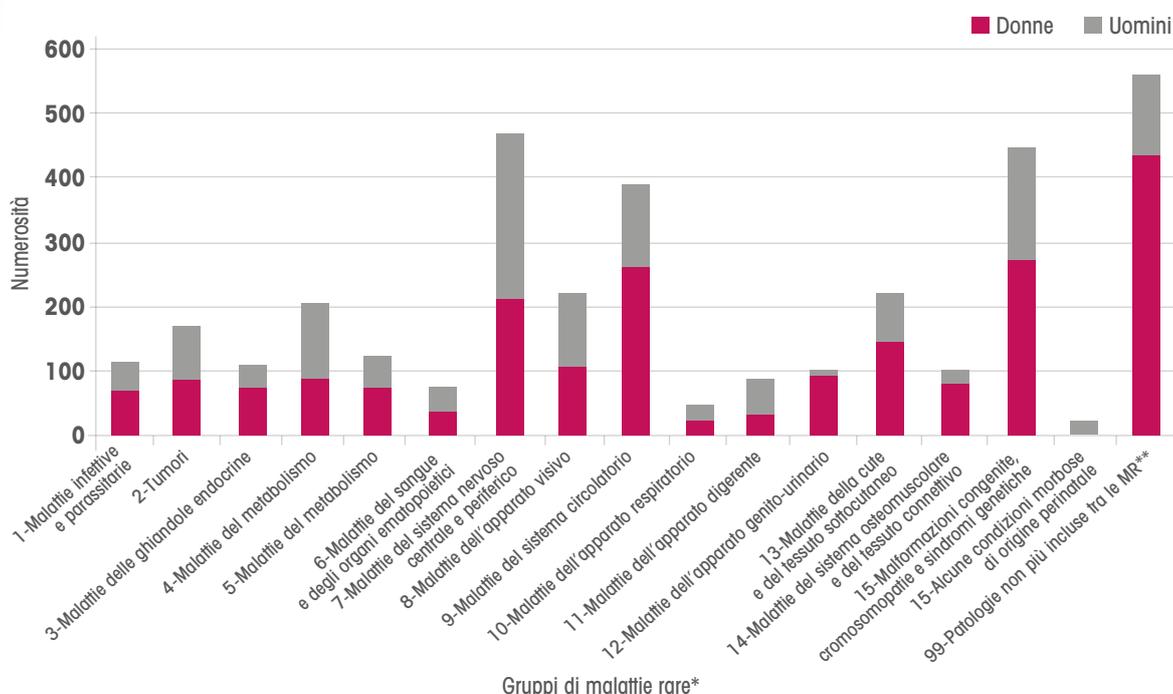
Per quanto concerne la prevalenza per classe di età e per gruppo di malattia, sui 2745 pazienti residenti in FVG al momento del termine dello studio, i dati mostravano una prevalenza globale grezza di 22,5 casi per 10.000 abitanti (95% IC 21,7-23,4). La prevalenza età specifica era di 33,3 (30,8-36,1) nel gruppo di età compreso tra 0 e 17 anni (N=605), 19,4 (18,4-20,4) nel gruppo di età 18-64 (N=1402) e 23,5 (21,9-25,3) nel gruppo ≥ 65 anni (N=738).

Nei differenti gruppi si è evidenziata una prevalenza femminile per le patologie relative ai sistemi immunitario, circolatorio, cute-sottocutaneo, osteomuscolare-connettivo e malformazioni-sindromi cromosomiche

Discussione

I dati e le stime presentati, rappresentativi della situazione delle MR nella Regione FVG, sono stati ricavati grazie alla possibilità d'interconnessione tra il RMR e gli altri database del SISR. In questo modo, si sono resi accessibili, integrati tramite chiave stocastica, non solo i dati del RMR, ma anche quelli provenienti dall'anagrafica regionale, dalle schede di dimissione ospedaliera, dalle visite ambulatoriali, dagli esami di laboratorio, dalle terapie domiciliari e dalle prescrizioni farmaceutiche. È

Fig. 4 Numerosità dei pazienti iscritti nel Registro regionale Malattie Rare FVG residenti in Regione divisi per sesso e per gruppi di patologie, periodo 2010-2017



* Elenco delle malattie rare divise in gruppi come da DPCM 12 gennaio 2017.

** Come da DPCM 12 gennaio 2017; sindrome di Down, sindrome di Klinefelter, connettiviti indifferenziate.

Tab. 1 Caratteristiche demografiche, ospedalizzazioni, visite ambulatoriali ed esami, prescrizioni per anno, divisi per gruppi di patologie dei pazienti residenti in FVG, periodo 2010-2017

Gruppi malattie rare*	Età alla registrazione	Ospedalizzazioni per anno	Giorni di ospedalizzazioni per anno	Visite ambulatoriali-esami per anno	Prescrizioni per anno
	Media ± DS	Media ± DS	Media ± DS	Media ± DS	Media ± DS
1. Malattie infettive e parassitarie	52,4 ± 16,1	0,2 ± 0,5	1,3 ± 3,4	10,1 ± 10,6	9,8 ± 14
2. Tumori	28,3 ± 21,9	0,6 ± 1,3	2,8 ± 8,2	8,9 ± 11,7	5,8 ± 9,2
3. Malattie delle ghiandole endocrine	32,1 ± 23,3	0,2 ± 0,6	1,4 ± 4,8	11,3 ± 10,4	9,1 ± 11,3
4. Malattie del metabolismo	38 ± 24,3	1,2 ± 5,3	10,4 ± 42,6	12,3 ± 15,4	11,3 ± 18,5
5. Malattie del sistema immunitario	39,2 ± 19,5	0,8 ± 1,2	9,8 ± 18	9,7 ± 12,3	11,6 ± 15,6
6. Malattie del sangue e degli organi ematopoietici	35,1 ± 25,6	0,8 ± 2,3	4,5 ± 12,4	19,4 ± 37,9	5,8 ± 11,8
7. Malattie del sistema nervoso centrale e periferico	50,1 ± 23,2	1 ± 2,5	7,5 ± 18,5	20 ± 66,7	15,3 ± 17,8
8. Malattie dell'apparato visivo	43,7 ± 20	0,3 ± 0,6	1,1 ± 4,2	9,1 ± 11,9	8 ± 13,5
9. Malattie del sistema circolatorio	59,8 ± 18,9	0,7 ± 1,5	7 ± 17,2	15,5 ± 16,1	27,7 ± 23,6
10. Malattie dell'apparato respiratorio	53,9 ± 11,5	0,2 ± 1,2	0,4 ± 2,4	25,7 ± 65,6	0
11. Malattie dell'apparato digerente	41,6 ± 24,2	0,6 ± 1,5	2,3 ± 7,5	9,4 ± 12,3	10,9 ± 12,5
12. Malattie dell'apparato genito-urinario	55 ± 18,5	0,5 ± 0,8	4,2 ± 11	13,8 ± 14,9	18,8 ± 16,6
13. Malattie della cute e del tessuto sottocutaneo	61,6 ± 23,7	0,7 ± 2,9	5,8 ± 18,1	18,3 ± 18,4	22,7 ± 22,4
14. Malattie del sistema osteomuscolare e del tessuto connettivo	57 ± 16,3	0,9 ± 1,5	10,5 ± 25	18,5 ± 19,6	26,3 ± 27,2
15. Malformazioni congenite, cromosomopatie e sindromi genetiche	16,4 ± 16,8	0,7 ± 1,5	3,1 ± 9,9	9,8 ± 12,2	6,5 ± 10,9
16. Alcune condizioni morbose di origine perinatale	7,6 ± 5	1,7 ± 3,6	2,4 ± 4,5	14,7 ± 12,2	6 ± 9,3
99. Patologie non più incluse tra le MR**	36,9 ± 24,8	0,3 ± 1	3,2 ± 20,5	10,8 ± 11	13,6 ± 16,9
Totale	42,1 ± 25,5	0,6 ± 2,1	5 ± 18,4	13,4 ± 29,4	13,9 ± 15,8

* Elenco delle malattie rare divise in gruppi come da DPCM 12 gennaio 2017.

** Come da DPCM 12 gennaio 2017; sindrome di Down, sindrome di Klinefelter, connettiviti indifferenziate.

così possibile ricavare indicazioni per una corretta quantificazione e allocazione delle risorse economiche e di personale, necessarie per la gestione delle singole patologie sia a livello dei presidi hub

che di quelli spoke territoriali. L'evidenza di una provenienza extra-regionale nel 20% di pazienti registrati è inoltre un indicatore delle capacità di attrazione e della qualità delle cure offerte dai

presidi regionali della rete. Un ulteriore dato per valutare il funzionamento del sistema, è stato il riscontro di una migrazione di pazienti tra presidi e servizi territoriali differenti. Il dato può indicare la presenza di una frammentazione dei servizi di cura o di una carenza nella presa in carico dei pazienti, criticità su cui sarà necessario intervenire.

Altro riscontro è stato quello relativo alle categorie di farmaci maggiormente utilizzati nei malati rari della Regione. L'analisi ha mostrato come nei malati rari del FVG, similmente alla popolazione generale italiana, gli inibitori di pompa protonica siano risultati i prodotti maggiormente prescritti. E' un dato che merita un approfondimento specifico, ma che al tempo stesso ci ricorda come, al di là della patologia rara, questi pazienti vivano problematiche sanitarie concomitanti similari a quelle della popolazione generale (9).

Altro elemento utile ad una programmazione sanitaria mirata è quello relativo alla diversa prevalenza di genere nei gruppi di malattia, aspetto che indica la necessità di un adeguamento assistenziale a problematiche prettamente femminili.

Infine l'analisi dei dati di prevalenza ha messo in luce una prevalenza grezza delle MR in Friuli Venezia Giulia significativamente inferiore a quella descritta per la vicina Regione Veneto (33/10000)

Lo sforzo di sensibilizzazione alla registrazione dei dati ed il monitoraggio semestrale dell'attività svolta dal centro di coordinamento regionale hanno contribuito a rendere il RMR FVG un database qualitativamente affidabile

(5), il cui registro è nato nel 2002. La diversa età dei due Registri può aver influito su questo risultato, condizionando una sottostima diagnostica in FVG nel periodo anteriore al 2010, specie per pazienti con sintomatologia lieve, che non ricorrono frequentemente alle cure. Se l'ipotesi fosse corretta, il tempo dovrebbe correggere questo "gap".

Nonostante i limiti dovuti alla struttura intrinseca di un registro mirato alla raccolta di dati epidemiologici generali, il RMR del FVG ha dimostrato di essere una banca-dati qualitativamente affidabile. Lo sforzo di sensibilizzazione alla registrazione dei dati (obiettivo di budget per i professionisti dei presidi della rete), unito al monitoraggio semestrale dell'attività svolta dal Centro di coordinamento regionale per le malattie rare, hanno certamente contribuito al raggiungimento di questi risultati (10).

Bibliografia

1. de Groot S, van der Linden N, Franken MG, et al. Balancing the Optimal and the Feasible: A Practical Guide for Setting Up Patient Registries for the Collection of Real-World Data for Health Care Decision Making Based on Dutch Experiences. *Value Health*. 2017;20:627-36.
2. Moliner AM. Creating a European Union framework for actions in the field of rare diseases. *Adv Exp Med Biol*. 2010;686:457-73.
3. Gilklich RE, Dreyer NA, Leavy MB, editors. 20 Rare Disease Registries. In *Registries for Evaluating Patient Outcomes: A User's Guide* (Internet). 3rd edition. Rockville (MD): Agency for Healthcare Research and Quality (US); 2014 Apr. Report No.: 13(14)-EHC111.
4. Ministero della Sanità. Decreto Ministeriale 18 maggio 2001, n. 279 "Regolamento di istituzione della rete nazionale delle malattie rare e di esenzione dalla partecipazione al costo delle relative prestazioni sanitarie ai sensi dell'articolo 5, comma 1, lettera b) del decreto legislativo 29 aprile 1998, n. 124". *Gazzetta Ufficiale* 12 luglio 2001, n. 160 Supplemento Ordinario n.180/L.
5. Mazzucato M, Visonà Dalla Pozza L, Manea S, et al. A population-based registry as a source of health indicators for rare diseases: the ten-year experience of the Veneto Region's rare diseases registry. *Orphanet J Rare Dis*. 2014;9:37.
6. Taruscio D, Vittozzi L, Rocchetti A, et al. The Occurrence of 275 Rare Diseases and 47 Rare Disease Groups in Italy, Results from the National Registry of Rare Diseases. *Int J Environ Res Public Health*. 2018;15.
7. Decreto del Presidente del Consiglio dei ministri 12 gennaio 2017. Definizione e aggiornamento dei livelli essenziali di assistenza, di cui all'articolo 1, comma 7, del decreto legislativo 30 dicembre 1992, n. 502. *Gazzetta Ufficiale Serie Generale*, n. 65 del 18 marzo 2017. <http://www.trovanorme.salute.gov.it/norme/renderPdf.spring?seriegu=SG&datagu=18/03/2017&redaz=17A02015&artp=12&art=1&subart=1&subart1=10&vers=1&prog=001>.
8. Istat. Demografia in cifre. <http://demo.istat.it/>.
9. The Medicines Utilisation Monitoring Centre. National Report on Medicines use in Italy, Year 2017. Rome: Italian Medicines Agency, 2018. <http://www.quotidianosanita.it/allegati/allegato7586334.pdf>.
10. Regione autonoma Friuli Venezia Giulia. Linee annuali per la gestione del Servizio Sanitario e Sociosanitario regionale - Anno 2018. Allegato alla delibera n. 185 del 2 febbraio 2018. http://mtom.regione.fvg.it/storage//2018_185/Allegato%201%20alla%20Delibera%20185-2018.pdf.



ANNO III - N. 1 FEBBRAIO 2019
QUADRIMESTRALE DI ATTUALITA' IN MEDICINA

ISBN: 9788899343514

Publicazione registrata al Tribunale di Milano n. 11 del 10 gennaio 2017

editore 

Med Point srl

Via G.B. Giorgini, 16 - Milano

Tel. 02 3343281 - Fax 02 38002105

e-mail medpoint srl@medpoint srl.it - www.malattierare.eu

www.medpoint srl.it

Direttore Responsabile: Ida Tacconi

Redazione: Luca Annovazzi, Anna Invernizzi, Monica Luciani

Direzione grafica: Silvia Patrini

Impaginazione: Marcella Ronca

Segreteria di Redazione: Federica Rebori - federica.rebori@medpoint srl.it

Stampa: PORPORA GROUP - Rodano (MI)

@ 2019 **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.

MALATTIE RARE

IL NOSTRO IMPEGNO PER COLORARE
IL FUTURO DI OGNI PAZIENTE



Da sempre abbiamo a cuore il futuro dei nostri pazienti.

Il nostro impegno nelle malattie rare ha reso possibile lo sviluppo di soluzioni terapeutiche in diverse aree quali l'endocrinologia, l'ematologia e la neurologia.

La nostra missione è quella di continuare a ricercare soluzioni innovative per il trattamento di altre patologie rare e contribuire a migliorare la vita dei pazienti e delle loro famiglie.



www.pfizer.it