

anno III - n. 2 giugno 2019

la Rivista **MR**

La Rivista Italiana delle **Malattie Rare**

review

Novità terapeutiche per l'emofilia
La sindrome di Beckwith-Wiedeman

l'opinione

La formazione dell'infermiere
e le persone con malattie rare

highlights

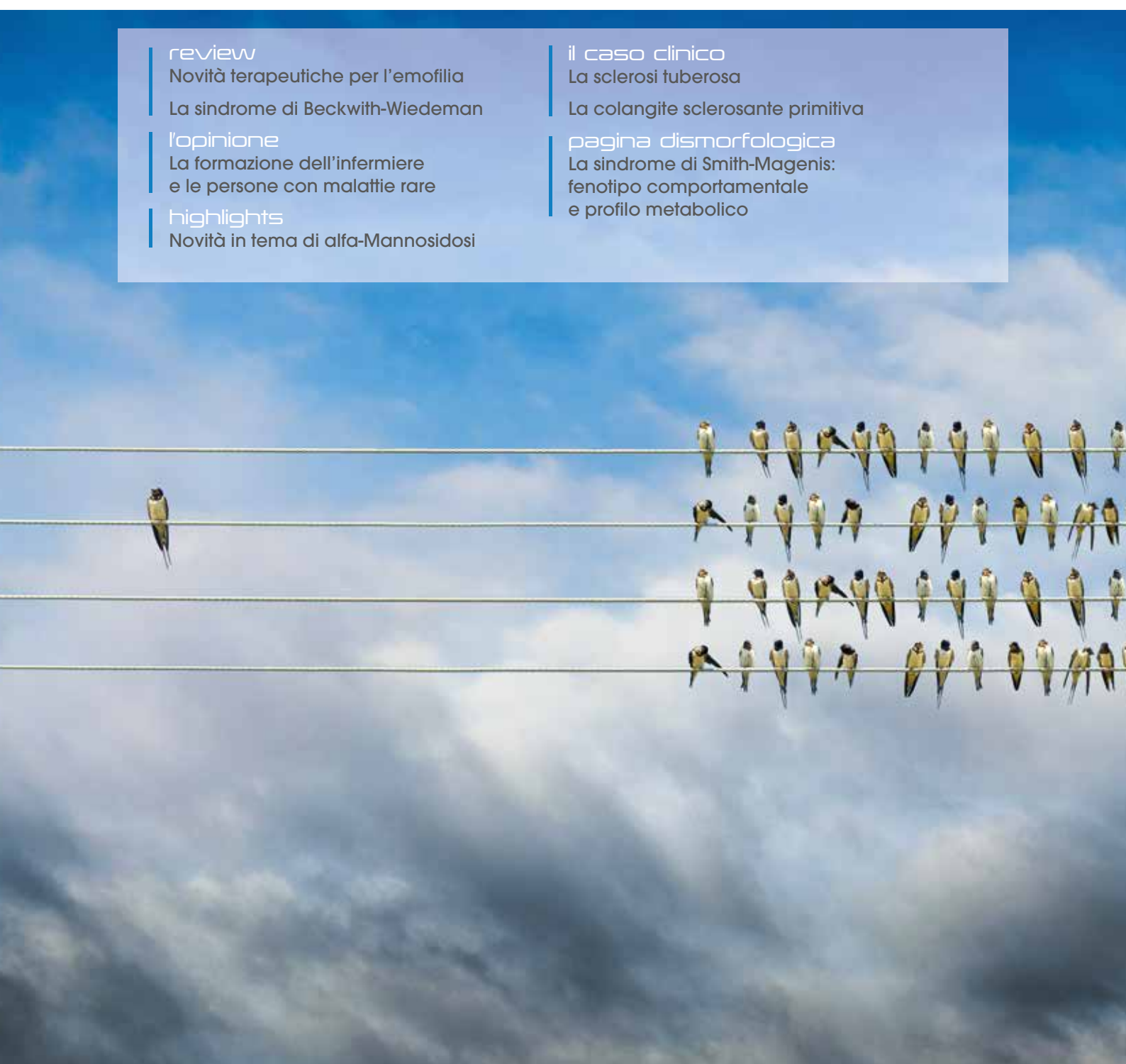
Novità in tema di alfa-Mannosidosi

il caso clinico

La sclerosi tuberosa
La colangite sclerosante primitiva

pagina dimorfologica

La sindrome di Smith-Magenis:
fenotipo comportamentale
e profilo metabolico



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

Dai medicinali alle galassie *B. Bembi* 5

review

Novità terapeutiche per l'emofilia *F. Peyvandi* 7

La sindrome di Beckwith-Wiedeman
A. Mussa, G.B. Ferrero 11

La sindrome di Lynch raccontata dalla Associazione AIFEG
*G. Cini, G.N. Ranzani, R. Cannizzaro, A. Chiappa, M. Fassan, M. Fornasarig,
L. Roncucci, L. Sanchez Mete, M.G. Tibiletti, A. Viel* 16

l'opinione

La formazione dell'infermiere e le persone con malattie rare *M. Negri, A. Destrebecq* 25

il caso clinico

La sclerosi tuberosa *S. Meregalli, L. Tassi* 28

La colangite sclerosante primitiva *M. Vinci* 32

pagina dismorfologica

La sindrome di Smith-Magenis: fenotipo comportamentale e profilo metabolico
*R. Onesimo, C. Leoni, F. Prolli, C. De Rose, R. De Santis, F. Notaro, E. Kuczynska, V. De Clemente,
P. Mariotti, G. Zampino* 34

politica sanitaria

Uso *off-label* dei farmaci nelle malattie rare: aspetti normativi e organizzativi
S. Baldovino, C. Massara, V. Oddone, C. Cadar, V. Milone, D. Roccatello 39

highlights

Novità in tema di alfa-Mannosidosi *T. Beccari, M.R. Ceccarini, B. Bembi* 41

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.



Dai medicinali alle galassie



Bruno Bembi riceve lo speciale riconoscimento da Cosmoferruccio De Stefano, Presidente del Comitato Scientifico della Fondazione Alessandra Bisceglia - W Ale Onlus

A VSX-101 non è la sigla di un pianeta o di una stella galattica, è solo l'identificativo di un nuovo "medicamento": la terapia genica per l'Atrofia Muscolare Spinale di tipo 1. È però un evento "galattico", per la prospettiva di vita che apre ai bambini colpiti da questa terribile malattia e per il prezzo stellare previsto per la sua commercializzazione: 3,5 milioni di Euro.

Il farmaco prodotto da un'azienda innovativa, la Avexis, che ha nel suo carnet altri futuri approcci di terapia genica (tra questi la Sindrome di Rett ed una forma di Sclerosi Laterale Amiotrofica) sarà immesso sul mercato da una gigante delle multinazionali farmaceutiche: Novartis. Si conferma quello che appare lo schema vincente per lo sviluppo dei farmaci ad alto contenuto tecnologico: ricerca di base - azienda di ricerca - big pharma.

Questo nuovo passo della ricerca medica ripropone per l'ennesima volta il tema della sostenibilità dei costi farmaceutici e dell'accesso ai farmaci "avanzati". È una discussione eterna, come quella sul senso della vita e sul suo rispetto: è discutere del nostro essere uomini o, meglio, umani.

Questi temi, magari parzialmente o in modo frammentato, sono già stati trattati sulla nostra rivista nei numeri passati. L'evolvere tumultuoso della ricerca farmacologica ed il suo concretizzarsi sul mercato della salute, richiede di ritornarci sopra, magari con un numero ad hoc nel prossimo futuro. Intanto salutiamo questo successo dell'ingegno umano ed aiutiamo i nostri pazienti nel percorso terapeutico.

Restando in tema di informazione-etica-supporto a operatori e malati, ho il piacere di riportarvi la notizia di un riconoscimento alla nostra attività da parte del mondo dell'informazione. La Rivista Italiana delle Malattie Rare è stata selezionata dalla giuria della III edizione del Premio Giornalistico "Alessandra Bisceglia" per la Comunicazione Sociale come meritevole di una menzione speciale tra le testate giornalistiche che si sono occupate di malattie rare nel corso del 2018. Il premio ricorda Alessandra Bisceglia, giovane giornalista RAI affetta da una rara malformazione vascolare, che con impegno, studio e sensibilità personale è stata capace di superare gli ostacoli della disabilità e vincere i pregiudizi incontrati, coronando il suo sogno di diventare giornalista e di poter raccontare nei servizi televisivi il mondo.

Il riconoscimento è avvenuto nell'ambito della cerimonia che si è tenuta il 30 maggio scorso presso l'Università LUMSA a Roma, con la seguente motivazione: "per la correttezza dell'informazione sulle malattie rare e per la diffusione della cultura della solidarietà e dell'integrazione delle persone diversamente abili".

Un grazie di cuore a tutti gli artefici di MR, a chi ha contribuito con gli articoli, alla redazione e ai collaboratori scientifici, ma in particolar modo allo staff editoriale che, con pazienza e sopportazione, garantisce la sua esistenza. Andiamo avanti tutti insieme!

Bruno Bembi

Diamo forma al futuro



Sfidiamo il presente perché l'eccellenza nella ricerca è un fiore raro, che facciamo crescere giorno dopo giorno con impegno e passione


Rare Diseases 

www.chiesi.it

Novità terapeutiche per l'emofilia



Floria Peyvandi

Professore Ordinario di Medicina Interna. Università degli Studi di Milano. Direttore dell'Unità Operativa Complessa di Medicina Generale - Centro Emofilia e Trombosi Angelo Bianchi Bonomi, Fondazione IRCCS Ca' Granda Ospedale Maggiore Policlinico, Milano

La terapia in emofilia è una terapia sostitutiva basata sull'infusione di concentrati standard di fattore (F)VIII o FIX, plasma-derivati o ricombinanti. La somministrazione del trattamento può avvenire al momento del sanguinamento (terapia su richiesta, on-demand) o in un programma di profilassi per prevenire gli episodi emorragici. La profilassi consiste nella somministrazione endovenosa di 25-40 IU/kg di concentrato di fattore tre volte a settimana o a giorni alterni per l'emo-

filia A e due volte a settimana per l'emofilia B. L'obiettivo negli anni passati era quello di aumentare il FVIII o il FIX circolanti oltre l'1% del livello normale (1 UI/dL) che è considerato protettivo contro la maggior parte degli episodi emorragici spontanei. L'uso della profilassi in emofilia è considerato uno standard di cura e la superiorità della profilassi sul trattamento on-demand è stato chiaramente dimostrato con uno studio randomizzato pubblicato nel 2007 (1). L'inconve-

niente della profilassi sono le infusioni ricorrenti, che costituiscono una delle principali ragioni del rifiuto o della sospensione di questo regime di trattamento, in particolare per i bambini e gli adolescenti.

La profilassi è ritenuta lo standard di cura anche se le infusioni ricorrenti sono spesso motivo di interruzione nei pazienti più giovani

Tab. 1 **Prodotti ricombinanti a emivita prolungata autorizzati dall'AIFA per il trattamento dell'emofilia A con il dosaggio per la profilassi negli adulti e nei bambini**

Prodotti	Tecnologia	Emivita (ore)	Profilassi adulti		Profilassi bambini (<12 anni)	
			Dose (UI/Kg)	Intervallo	Dose (UI/Kg)	Intervallo
rFVIII-Fc (efmorotocog alfa)	Fusione frammento Fc	19	50	Ogni 3 o 5 giorni	50*	Ogni 3 o 5 giorni*
BAX855 [^] (damotocog alfa pegol)	PEGilazione controllata (PEG 2x20 kDa)	14-16	40-50	Due volte alla settimana	Non indicato#	
BAY94-9027 [^] (ruriotocog alfa pegol)	GlicoPEGilazione sito specifica (PEG 2x30 kDa)	19	45-60 UI/kg 60 UI/kg 30-40 UI/kg	Ogni 5 giorni Ogni 7 giorni Due volte alla settimana	Non indicato#	
N8-GP (turotocog alfa pegol)	GlicoPEGilazione sito specifica (PEG 40 kDa)	18-19	In attesa di approvazione dall'EMA			

[^]Farmaci autorizzati in classe C non ancora negoziata (CNN).

*Possono essere necessari intervalli di dosaggio più brevi o dosi più elevate.

#La sicurezza a lungo termine non è ancora stabilita.

Nuovi prodotti ricombinanti dall'emivita estesa hanno reso le terapie più semplici migliorando aderenza e qualità di vita dei pazienti

La protezione emostatica ottenuta dai prodotti correnti, sia plasma-derivati che ricombinanti, presenta alcuni limiti. Uno di questi è la breve emivita che è di 8-12 ore per il FVIII e 18-24 ore per il FIX. L'emivita è il tempo di dimezzamento dei farmaci nell'organismo. Nei bambini piccoli, la frequente somministrazione endovenosa dei concentrati di FVIII o FIX può richiedere l'inserimento di un dispositivo di accesso venoso centrale (CVAD) per facilitare l'infusione domiciliare da parte dei genitori, ma l'insorgenza di infezioni, sepsi e a volte trombosi sono rischi concomitanti. Pertanto, la strategia di sviluppo dei nuovi prodotti si basava principalmente sull'estensione dell'emivita dei prodotti ricombinanti col vantaggio di ridurre la frequenza di somministrazione senza perdere l'efficacia del prodotto. L'estensione dell'emivita di prodotti ricombinanti era pensata per facilitare

la gestione del paziente riducendo la frequenza delle infusioni, prolungando la protezione dal sanguinamento, migliorandone la compliance e potenzialmente evitando l'inserimento di un dispositivo di accesso venoso centrale nei bambini.

Prodotti a emivita prolungata di FVIII e FIX

I nuovi prodotti definiti Extended Half-Life (EHL) o ad emivita prolungata sono stati sviluppati aggiungendo un polimero di polietilenglicole (PEG) o mediante la tecnologia di proteine di fusione sia con albumina che con la regione cristallizzabile del frammento (Fc) di immunoglobuline (IgG) (2). Per il trattamento dell'emofilia A sono stati sviluppati tre prodotti pegilati: BAY94-9027 (damoctocog alfa pegol), BAX855 (rurioctocog alfa Pegol) e N8-GP (turoctocog alfa pegol), e un altro prodotto legato al frammento Fc delle immunoglobuline (rFVIII-Fc, efmoroctocog alfa) (Tab. 1). Questi nuovi prodotti hanno mostrato un prolungamento dell'emivita di 1,5-1,6 volte rispetto ai concentrati standard di FVIII (2).

La frequenza delle infusioni per i pazienti con emofilia di tipo A si è ridot-

ta del 30-35% utilizzando questi nuovi prodotti in un regime di profilassi di due volte a settimana con rFVIII-Fc o una volta ogni cinque o sette giorni utilizzando concentrati pegilati e raggiungendo un livello minimo di FVIII circolante da 1 a 5%. Nei pazienti sottoposti a profilassi è stata osservata anche una riduzione significativa del numero di sanguinamenti all'anno (Annualised Bleeding Rate, ABR), in particolare a livello articolare, rispetto al trattamento on-demand (3,4).

Per quanto riguarda l'emofilia B sono stati sviluppati tre nuovi prodotti (Tab. 2). Un prodotto glicopegilato, N9-GP (nanocog beta pegol), un prodotto ottenuto dalla fusione con il frammento Fc, rFIX-Fc (eftrenonacog alfa) e un altro fuso con l'albumina, rIX-FP (albutrepenonacog alfa) (3). I nuovi prodotti ricombinanti del FIX hanno un prolungamento dell'emivita molto più marcato rispetto a quelli del FVIII. L'aumento dell'emivita è maggiore di 3-6 volte rispetto ai prodotti standard (3). Gli ottimi risultati ottenuti con questi prodotti hanno certamente semplificato il regime di profilassi dei pazienti con emofilia B, riducendo il numero delle infusioni da 2 volte alla settimana ad una volta ogni 7-14 giorni,

Tab. 2 **Prodotti ricombinanti a emivita prolungata autorizzati dall'AIFA per il trattamento dell'emofilia B con il dosaggio per la profilassi negli adulti e nei bambini**

Prodotti	Tecnologia	Emivita (ore)	Profilassi adulti		Profilassi bambini (<12 anni)	
			Dose (UI/Kg)	Intervallo	Dose (UI/Kg)	Intervallo
N9-GP [^] (nanocog beta pegol)	GlicoPEGilazione sito specifica (PEG 40 kDa)	93	40	Una volta alla settimana	Non indicato #	
rFIX-Fc (eftrenonacog alfa)	Fusione frammento Fc	82	50 100	Una volta alla settimana Ogni 10 giorni	50-60	Ogni 7 giorni
rIX-FP (albutrepenonacog alfa)	Fusione albumina	102	30-50 75	Una volta alla settimana Ogni 10 o 14 giorni	35-50	Una volta alla settimana

[^]Farmaco autorizzato in classe C.

#La sicurezza a lungo termine non è ancora stabilita.

mantenendo un livello minimo di FIX circolante tra il 5 e 10%. Inoltre, uno studio clinico, attualmente in corso (NCT02053792, <https://clinicaltrials.gov/>), sta provando ad estendere l'intervallo di trattamento a 21 giorni utilizzando il prodotto ricombinante del FIX fuso con l'albumina. Gli esiti degli studi clinici hanno dimostrato che i regimi di profilassi sono associati a un numero inferiore di sanguinamenti all'anno rispetto al trattamento on-demand. Questi risultati rendono tali terapie più semplici migliorando la qualità di vita dei pazienti.

L'agenzia europea per i medicinali (EMA) ha approvato l'uso in profilassi dei farmaci ad emivita estesa fusi con il frammento Fc e con albumina nei pazienti affetti da emofilia A e B sia negli adulti che nei pazienti pediatrici (<12 anni). Mentre per i farmaci pegilati ricombinanti di FVIII e FIX, l'agenzia europea ha limitato l'uso della profilassi solo ai pazienti adulti. Il farmaco N8-GP glicopegilato, per il trattamento dei pazienti con emofilia A, è in attesa di approvazione da parte dell'EMA.

L'agenzia del farmaco italiana (AIFA) ha autorizzato il trattamento in profilassi dei pazienti con emofilia A e B sia adulti che pediatrici (<12 anni) con i prodotti di fusione con Fc e con albumina. Per i prodotti pegilati di FVIII, l'AIFA li ha approvati come classe C non ancora negoziata (CNN) consigliando la profilassi solo nei pazienti adulti. Il prodotto pegilato del FIX ha ottenuto l'approvazione dell'AIFA come classe C e la profilassi è limitata solo a pazienti adulti (Tab. 1 e 2).

Complicanza correlata al trattamento: inibitore

La complicanza più comune nel trattamento dell'emofilia è rappresentata dallo sviluppo di anticorpi neutralizzanti, definiti inibitore (IgG), che rendono

no il trattamento sostitutivo del tutto inefficace. La modalità di trattamento dei pazienti con inibitore prevede differenti provvedimenti terapeutici quali i prodotti bypassanti. Gli agenti bypassanti disponibili sono il complesso pro-trombinico attivato (α PCC) di origine plasmatica e il fattore VII ricombinante attivato (rFVIIa) (5).

Terapie non sostitutive

Negli ultimi anni si stanno sviluppando nuovi prodotti sulla base dell'ipotesi che inibendo l'effetto degli anticoagulanti naturali (proteina C, antitrombina III, inibitore del fattore tissutale (TFPI)), l'emostasi può essere ristabilita. Un approccio adotta l'uso di anticorpi monoclonali contro l'inibitore della via del fattore tissutale (TFPI). Tre diversi anticorpi sono stati sviluppati (concizumab, PF-06741086 e BAY 1093884) e attualmente sono in corso i trial clinici di fase 2 per concizumab e BAY 1093884, mentre il prodotto PF-06741086 ha iniziato recentemente il trial clinico di fase 3. Il vantaggio di questi nuovi farmaci è la possibilità di poterli somministrare a livello sottocutaneo e non più tramite infusione endovenosa e che possono essere usati anche per il trattamento dei pazienti con inibitore con intervalli giornalieri e settimanali (6,7).

Un'altra classe emergente di farmaci è basata sull'utilizzo di brevi molecole di RNA definite small interfering RNA (siRNA). Queste brevi molecole di RNA si appaiano in modo specifico a geni con una sequenza nucleotidica complementare causando il silenziamento della trascrizione della molecola target, nel caso specifico l'antitrombina, limitandone l'espressione proteica. ALN-AT3 (fitusiran) è il nuovo farmaco in studio per il trattamento dell'emofilia A nei pazienti con e senza inibitore. Fitusiran ripristina

Per i pazienti con inibitori esistono nuove possibilità di trattamento a somministrazione sottocutanea e con intervalli giornalieri o settimanali

na l'emostasi attraverso la riduzione dell'espressione dell'anticoagulante naturale antitrombina potenziando la capacità procoagulante del paziente (6). Gli studi di fase 2 hanno dimostrato l'efficacia di fitusiran nel ridurre l'effetto dell'antitrombina ristabilendo l'emostasi nei pazienti con emofilia A con e senza inibitore mediante somministrazioni sottocutanee mensili (7). Questo trial clinico aveva avuto uno stop a causa di un evento trombotico fatale in un paziente con emofilia A senza inibitore, ora ha iniziato la fase 3 con l'arruolamento dei pazienti con una maggior precauzione e i risultati sono attesi nei prossimi meeting internazionali.

Un approccio alternativo e molto creativo è stato lo sviluppo di un anticorpo monoclonale umanizzato bispecifico (ACE910, emicizumab) che promuove la generazione di trombina mimando l'azione del FVIII che legandosi al FIXa e al FX ripristina il normale processo emostatico (8). Emicizumab ha dimostrato negli studi clinici di fase 3 una significativa riduzione del numero dei sanguinamenti nei pazienti adulti affetti da emofilia A con e senza inibitore e anche nei pazienti pediatrici con inibitore (9). Questo farmaco a somministrazione sottocutanea ha ricevuto l'approvazione da parte dell'EMA per la profilassi in pazienti con emofilia A, con e senza inibitori del FVIII. Attualmente in Italia il farmaco è stato approvato dall'AIFA

per la profilassi solo nei pazienti con emofilia A con inibitore.

Alcuni eventi avversi sono stati riportati sia durante i trial clinici che nella pratica clinica di routine. In totale sono stati riportati sette eventi trombotici, tre eventi di microangiopatia trombotica con sette decessi.

Gli episodi trombotici e di microangiopatia trombotica sono stati riscontrati in pazienti che, oltre al trattamento con emicizumab, avevano assunto anche un agente bypassante, aPCC, ad un dosaggio >100 U/kg giornaliere. Quindi, l'utilizzo del complesso protrombinico attivato dovrà tendenzialmente essere evitato nei pazienti in regime di profilassi con emicizumab.

Nei casi in cui sia indicato l'uso del complesso protrombinico attivato, la dose iniziale non deve superare 50 U/kg ed è raccomandato il monitoraggio di laboratorio relativamente al numero di piastrine, D-dimero e il consumo del fibrinogeno. Le somministrazioni successive devono avvenire sotto stretto controllo medico. Non sono stati riportati altri casi di microangiopatia dopo l'inserimento nella pratica clinica di tali raccomandazioni. Comunque, si raccomanda che tutti i pazienti in trattamento con questo farmaco siano, in futuro, strettamente monitorati.

Conclusioni

Negli ultimi anni la terapia sostitutiva dell'emofilia sta cambiando notevolmente grazie all'introduzione di nuovi prodotti ad emivita prolungata di FVIII e di FIX. Questi nuovi farmaci hanno ridotto la frequenza delle infusioni nella profilassi del 30% per i nuovi prodotti ricombinanti di FVIII e del 50-60% per i nuovi prodotti ricombinanti di FIX. Inoltre, questi nuovi farmaci permettono di mantenere livelli minimi di fattore più elevati, del 3-5% per il FVIII e del 5-10% per il FIX, migliorando così il controllo degli episodi emorragici spontanei e traumatici e la protezione delle articolazioni a lungo termine.

Le nuove terapie non sostitutive rappresentano delle interessanti strategie per i pazienti emofilici con e senza inibitori, principalmente per la loro somministrazione sottocutanea settimanale o mensile, semplificando notevolmente la profilassi, in particolare nei bambini con scarso accesso venoso.

La valutazione della sicurezza di questi nuovi farmaci è della massima importanza e un'attenta sorveglianza a lungo termine dovrebbe essere eseguita dopo l'immissione in commercio del farmaco. Recentemente, sono state pubblicate le

raccomandazioni del sottocomitato scientifico dell'ISTH per la sorveglianza dei nuovi farmaci nel trattamento dell'emofilia dopo la registrazione del farmaco (10).

Recentemente, l'uso di telefoni cellulari e le applicazioni correlate ha consentito ai pazienti di gestire e monitorare meglio la profilassi, al fine di raggiungere uno stile di vita migliore. Inoltre, è stato creato un sistema di farmacovigilanza attraverso un'applicazione sui telefoni cellulari chiamata mAPPHemo, nata da una collaborazione tra il Centro emofilia di Milano e l'Istituto Mario Negri.

L'applicazione consente la raccolta dei dati sulla sorveglianza post-marketing di nuovi farmaci per la cura dell'emofilia secondo le indicazioni fornite dal gruppo di lavoro nominato all'interno del sottocomitato ISTH/SSC Factor VIII, Factor IX and Rare Coagulation Disorders. Questa applicazione è disponibile su App Store per dispositivi iOS e Google Play Store per dispositivi Android. La sua realizzazione e i suoi scopi sono stati diffusi grazie ad una newsletter di European Association for Haemophilia and Allied Disorders (<http://eahad.org/mapphemo-a-pharmacovigilance-system-for-extended-half-life-haemophilia-treatment-products/>).

Bibliografia

1. Manco-Johnson MJ, Abshire TC, Shapiro AD, et al. Prophylaxis versus episodic treatment to prevent joint disease in boys with severe hemophilia. *N Engl J Med.* 2007;357:535-544.
2. Peyvandi F, Garagiola I, Seregni S. Future of coagulation factor replacement therapy. *J Thromb Haemost.* 2013;Suppl 1:84-98.
3. Peyvandi F, Garagiola I, Biguzzi E. Advances in the treatment of bleeding disorders. *J Thromb Haemost.* 2016;14:2095-2106.
4. Oldenburg J, Kulkarni R, Srivastava A. Improved joint health in subjects with severe haemophilia A treated prophylactically with recombinant factor VIII Fc fusion protein. *Haemophilia.* 2018;24:77-84.
5. Peyvandi F, Garagiola I, Young G. The past and future of haemophilia: diagnosis, treatments, and its complications. *Lancet.* 2016;388:187-197.
6. Shapiro AD, Mitchell IS, Nasr S. The future of bypassing agents for hemophilia with inhibitors in the era of novel agents. *J Thromb Haemost.* 2018;16:2362-2374.
7. Pasi KJ, Rangarajan S, Georgiev P, et al. Targeting of Antithrombin in Hemophilia A or B with RNAi Therapy. *N Engl J Med.* 2017;377:819-828.
8. Kitazawa T, Igawa T, Sampei Z, et al. A bispecific antibody to factors IXa and X restores factor VIII hemostatic activity in a hemophilia A model. *Nat Med* 2012;18:1570-1574.
9. Weyand AC, Pipe SW. New therapies for hemophilia. *Blood.* 2019;133:389-398.
10. Peyvandi F, Makris M, Collins P, et al. Subcommittee on Factor VIII, Factor IX and Rare Coagulation Disorders. Minimal dataset for post-registration surveillance of new drugs in hemophilia: communication from the SSC of the ISTH. *J Thromb Haemost.* 2017;15:1878-1881.

La sindrome di Beckwith-Wiedemann



Alessandro Mussa, Giovanni Battista Ferrero

Dipartimento di Scienze della Sanità Pubblica e Pediatriche, Università di Torino, Ospedale Infantile Regina Margherita, Città della Salute e della Scienza di Torino

La sindrome di Beckwith-Wiedemann (BWS), OMIM # 130650, è il più frequente disturbo multiplo dello sviluppo associato ad iperaccrescimento. La presentazione clinica è molto variabile e le basi molecolari molto complesse, correlabili ad un'alterata regolazione dell'espressione di alcuni geni soggetti ad imprinting genomico sul cromosoma 11p15.5.

La BWS può presentarsi con l'associazione variabile di iperaccrescimento (macrosomia o iperaccrescimento lateralizzato), difetti della parete addominale (onfalocele, ernia ombelicale, diastasi recti), macroglossia, anomalie del padiglione auricolare, organomegalia, iperinsulinismo, anomalie renali e predisposizione allo sviluppo di tumori embrionari nell'infanzia (tumore di Wilms, epatoblastoma, neuroblastoma, rhabdomyosarcoma) (1,2) (Fig. 1). La variabilità nell'associazione di queste caratteristiche fa sì che la BWS si possa presentare in una

La BWS è il più frequente disturbo multiplo dello sviluppo associato ad iperaccrescimento, con presentazione clinica molto variabile

gamma di fenotipi, definiti BWS-spectrum (BWSp), che includono:

- **BWS classica**, sono presenti le caratteristiche cliniche tipiche, più o meno associate alle anomalie molecolari della regione 11p15.5
- **BWS atipica**, si osservano solo alcune caratteristiche della BWS associate alle anomalie molecolari della regione 11p15.5
- **iperaccrescimento lateralizzato iso-**

lato (ILO), precedentemente denominato emiipertrofia/emiiiperplasia isolata, OMIM # 235000, associato ad anomalie molecolari della regione 11p15.5 (Fig. 2) (3).

Al fine di uniformare il percorso diagnostico in questi pazienti viene utilizzato un sistema di punteggio per la diagnosi clinica e l'indicazione all'esecuzione dei test molecolari (Tab. 1) (2).

Fig. 1 Caratteristiche distintive della sindrome di Beckwith-Wiedemann



Iperaccrescimento lateralizzato (a,e,h), macroglossia (b,c,f), difetti di parete addominale come onfalocele, ernia ombelicale (g) o diastasi recti, nevo semplice alla glabella (c), incisure a lobi ed elice del padiglione auricolare (d).

Le tecniche di PMA possono alterare l'espressione dei geni soggetti ad imprinting e rappresentano un meccanismo patogenetico diretto

Anomalie molecolari

La BWS è causata da anomalie molecolari che alterano l'espressione di un cluster di geni soggetti ad imprinting genomico nella regione cromosomica 11p15.5. Solo uno dei due alleli dei geni soggetti ad imprinting genomico viene fisiologicamente espresso, e ciò avviene in base all'origine parentale del cromosoma. L'espressione genica differenziale è regolata da un meccanismo complesso caratterizzato dal livello di metilazione, specifico rispetto all'origine parentale del cromosoma, ovvero diverso sull'allele paterno rispetto a quello materno, di alcune regioni di DNA (DMR) che si trovano all'interno di due Centri di Imprinting (IC) (Fig. 3). Il test molecolare di prima linea è una tecnica, quale ad esempio MS-MLPA, che permette

di valutare il livello di metilazione di entrambi gli IC, confermando la diagnosi in caso di alterazione di uno o di entrambi. In caso di negatività dell'MS-MLPA, dovrebbero essere sospettate mutazioni di CDKN1C o riarrangiamenti cromosomici bilanciati nei pazienti con un chiaro fenotipo, sebbene la negatività possa essere correlata a un mosaicismo a basso livello cui corrisponde comunemente un fenotipo lieve (2).

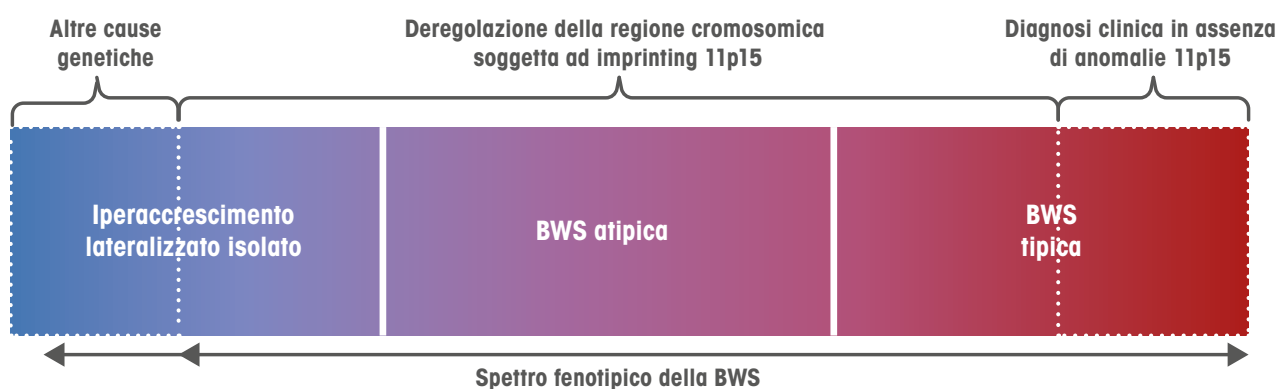
Fattori di rischio

È nota da un decennio la correlazione tra procreazione medicalmente assistita (PMA) e BWS. Recentemente abbiamo osservato un rischio aumentato di oltre 10 volte di BWS in una coorte di pazienti nati da PMA (circa 1/1000) rispetto alla popolazione generale (4). Le tecniche di PMA possono causare significative alterazioni dell'espressione dei geni soggetti ad imprinting e rappresentano un meccanismo patogenetico diretto. Ulteriori fattori quali infertilità e condizioni di salute parentali potrebbero contribuire a questa associazione.

Gestione e follow-up

L'ipoglicemia spesso complica il quadro clinico del neonato BWS per cui è necessaria una diagnosi tempestiva per prevenire una possibile compromissione neurologica. L'**ipoglicemia iperinsulinemica** si verifica nel 50% dei casi ed è spesso lieve e a risoluzione spontanea; in 1 caso su 5 si protrae oltre la prima settimana di vita, richiedendo trattamento medico o pancreatocetomia (2). La **macroglossia** è presente in oltre il 90% dei casi, può causare problemi di alimentazione, deglutizione, fonazione e occlusione dentaria (prognatismo, morso anteriore aperto). La maggioranza dei casi è di entità modesta, non richiede trattamento e migliora spontaneamente durante i primi anni di vita, richiedendo sola terapia ortodontica durante l'infanzia. La riduzione chirurgica viene eseguita in meno del 40% dei casi, generalmente dopo i 2 anni. L'intervento può essere eseguito con diverse tecniche, di cui la rimozione della porzione centrale e del corpo della lingua o la resezione a cuneo anteriore sono le più comuni (2,5).

Fig. 2 Spettro fenotipico della sindrome di Beckwith-Wiedemann (BWSp)



Lo Spettro Beckwith-Wiedemann (BWSp) comprende pazienti con una diagnosi clinica di BWS (almeno 4 punti) con o senza alterazione molecolare della regione cromosomica 11p15, pazienti con BWS atipica (meno di 4 punti) + alterazione molecolare caratteristica della regione 11p15, pazienti con iperaccrescimento lateralizzato isolato (ILO) + alterazione molecolare caratteristica della regione 11p15.

Durante l'infanzia è necessario il **monitoraggio della crescita**, solitamente nella parte superiore della norma e oltre il target genetico. L'iperaccrescimento neonatale è comune ma non costante. **Iperaccrescimento lateralizzato** di entità variabile interessa circa la metà dei pazienti: raramente osservabile alla nascita, spesso diventa evidente nei primi due anni di vita. Può riguardare distretti corporei isolati o un intero emisoma. Quando coinvolge gli arti inferiori può implicare una dismetria che può esitare in una scoliosi secondaria, che necessita di un accurato follow-up ortopedico. Indicazione comune per dismetrie in-

feriori ai 2 cm sono i trattamenti ortesi, mentre l'epifisiodesi temporanea o permanente durante la crescita può essere considerata per dismetrie maggiori (2,5). **Anomalie nefrologico-urologiche** sono presenti in circa metà dei casi. Nefromegalia e dilatazioni pielocoureterali sono comuni alla presentazione, viceversa cisti corticali e midollari, ipercalciuria e nefrolitiasi aumentano in prevalenza con l'età. Circa l'8% dei bambini con BWS sviluppa **tumori embrionali** nei primi 8 anni di vita. Tumore di Wilms (52%), epatoblastoma (14%), neuroblastoma (10%), rhabdomyosarcoma (5%) e carcinoma surrenalico (3%) sono i più

Circa l'8% dei bambini con BWS sviluppa tumori embrionali nei primi anni di vita: tumore di Wilms, neuroblastoma, rhabdomyosarcoma e carcinoma surrenalico

comuni. I quattro sottogruppi molecolari sono caratterizzati da un gradiente di rischio tumorale: 28% in IC1-GOM, 16% in UPD(11)pat, 6,9% nelle mutazioni CDKN1C e 2,6% in IC2-LoM. I pazienti con IC1-GoM per lo più sviluppano il tumore di Wilms. I pazienti con IC2-LOM o mutazione di CDKN1C non sono predisposti al tumore di Wilms, così come a epatoblastoma, neuroblastoma e rhabdomyosarcoma. I pazienti con mutazioni di CDKN1C mostrano una predisposizione al neuroblastoma. I pazienti con UPD(11)pat sono predisposti a sviluppare tutti i tipi di tumore osservati nella BWS (6,7).

Screening

Strategie di screening specifiche vengono adottate per i tumori con maggiore prevalenza. Lo screening per il tumore di Wilms prevede una ecografia addominale ogni 3 mesi dalla diagnosi ai 7 anni di vita, consentendo una riduzione dello stadio di diagnosi e migliorando morbilità del trattamento e sopravvivenza. Per lo screening dell'epatoblastoma può essere utilizzato il dosaggio seriato dell'alfa-fetoproteina (α FP), marker tumorale secreto in oltre il 95% di questi tumori. La misurazione viene ripetuta ogni 3 mesi fino al quarto anno di vita, limite entro il quale si sviluppano pressoché tutti i casi. L' α FP aumenta nei mesi prima dei riscontri ecografici, consentendo potenzialmente la diagnosi a uno stadio inferiore rispetto ai casi non sottoposti a screening. Tutta-

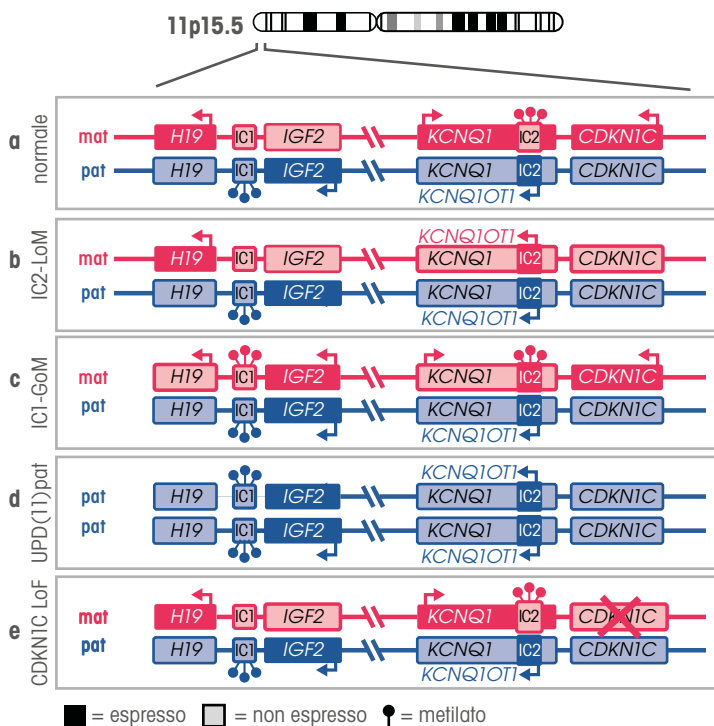
Tab. 1 **Caratteristiche cliniche tipiche e suggestive di diagnosi dello spettro della sindrome di Beckwith-Wiedemann (BWS)**

Caratteristiche cardinali	Caratteristiche suggestive
Macroglossia	Macrosomia neonatale (peso/lunghezza >+2SD)
Esonfalo	Naevus simplex alla glabella
Iperaccrescimento lateralizzato	Placentomegalia/polidramnios
Tumore di Wilms bilaterale/multifocale o nefroblastomatosi	Incisure/pits auricolari
Iperinsulinismo*	Ipoglicemia/iperinsulinismo transitorio*
Riscontro anatomopatologico di citomegalia della corteccia surrenalica, displasia mesenchimale della placenta, adenomatosi pancreatici	Tumori tipici dello spettro BWS (neuroblastoma, rhabdomyosarcoma, tumore di Wilms unilaterale, epatoblastoma, carcinoma surrenalico, feocromocitoma)
	Nefromegalia/epatomegalia
	Ernia ombelicale/diastasi recti

* si intende transitorio un iperinsulinismo che comporta ipoglicemia per una durata inferiore alla settimana dalla nascita e che non richiede trattamento farmacologico.

Le caratteristiche della sindrome sono classificate in cardinali e suggestive in base alla loro specificità nell'identificazione dei casi confermati a livello molecolare. Le caratteristiche cardinali sono considerate fondamentali e altamente specifiche, mentre le caratteristiche suggestive sono di supporto (aumentando la probabilità di una diagnosi clinica) e molto meno specifiche (cioè presenti in altri disturbi dello sviluppo e/o para fisiologiche). Il punteggio viene calcolato con 2 punti per ogni caratteristica cardinale e 1 punto per ogni caratteristica suggestiva. Un punteggio ≥ 4 permette una diagnosi clinica e un punteggio di ≥ 2 impone la raccomandazione per i test genetici. La diagnosi è clinica (posta con almeno 4 punti, indipendentemente dall'esito dell'esame molecolare) o basata sulla positività del test. Il test molecolare è indicato con almeno 2 punti o nel contesto di una storia familiare positiva per anomalia molecolare ereditaria 11p15.

Fig. 3 Regolazione dell'imprinting nella regione cromosomica 11p15.5 e sue anomalie nella BWS



- a) Rappresentazione del normale funzionamento dei due domini di imprinting sul cromosoma 11p15.5. Il primo dominio, distale o telomerico, è regolato dall'Imprinting Center 1 (IC1) il cui stato di metilazione controlla l'espressione differenziale del fattore di crescita IGF2 (espresso dall'allele paterno) e il noncoding RNA H19 espresso dall'allele materno. Il secondo dominio, prossimale, è regolato dall'IC2 il cui stato di metilazione regola l'espressione dei geni KCNQ1 e CDKN1C, espressi dal cromosoma materno ma silenziati su quello paterno. In figura, il DNA materno è in rosso e quello paterno in blu, i geni trascritti in colore pieno, i silenziati in colore tenue.
- b) L'ipometilazione dell'IC2 (IC2-LoM) causa il 50% dei casi di BWS provocando la mancata espressione del gene CDKN1C.
- c) L'ipermetilazione dell'IC1 (IC1-GoM) causa il 5-10% dei casi comportando espressione biallelica del fattore di crescita IGF2.
- d) Entrambi i meccanismi coesistono nella disomia uniparentale paterna del cromosoma 11 (UPD(11)pat, 20% dei casi) nei quali si rileva ipometilazione dell'IC2 ed ipermetilazione dell'IC1, che necessita di conferma mediante analisi dei microsatelliti.
- e) Mutazione inattivante del gene CDKN1C sull'allele materno provoca il 5-10% dei casi. Meccanismi molecolari più rari come duplicazioni, inversioni, traslocazioni e delezioni (non illustrati) che coinvolgono queste due regioni causano complessivamente l'1-2% dei casi.

Lo screening prevede una stratificazione per genotipo ed eco addome solo in alcuni gruppi molecolari di pazienti a rischio per tumore di Wilms e nei soggetti con CDKN1C mutata

via, questo approccio è complesso in quanto i valori serici di α FP non sono facilmente interpretabili e sono necessari ripetuti prelievi venosi. Il protocollo di screening storicamente adottato (5) e attualmente proposto negli USA (8) comprende ecografia addominale e misurazione dell' α FP in tutti i casi di BWSp, indipendentemente dal

genotipo. Dal 2018, la consensus europea sulla sindrome (2) ha introdotto nuove indicazioni che tengono conto del differente contesto socio-economico e medico-legale, suggerendo una stratificazione per genotipo che prevede unicamente l'ecografia addominale solo nei gruppi molecolari a rischio per tumore di Wilms (IC1-GoM e UPD(11)pat) e nei soggetti con mutazione di CDKN1C (con l'obiettivo di identificare eventuali neuroblastomi), non raccomanda lo screening nei pazienti IC2 e non raccomanda lo screening con α FP, vista la bassa incidenza dell'epatoblastoma. Queste discrepanze sono molto confondenti per le famiglie e sono dovute essenzialmente al diverso livello di rischio oncologico per il quale è ritenuto necessario

sottoporre a screening un gruppo di popolazione, più basso negli USA rispetto alla maggioranza dei paesi europei. Lo sviluppo neuropsicomotorio e intellettuale sono normali in quasi la totalità dei casi. Disabilità cognitiva è descritta nei rari casi con anomalie cromosomiche o nei pazienti con storia di rilevante prematurità o ipoglicemia neonatale non trattata. Alcune delle caratteristiche cardine del BWSp, come macroglossia e crescita eccessiva, mitigano e tendono addirittura a scomparire con l'età. Non ci sono dati riguardanti la storia naturale negli adulti con BWSp e si ritiene non vi sia un rischio neoplastico particolarmente rilevante in età adulta, né una compromissione delle facoltà riproduttive (2).

Bibliografia

1. Mussa A, Russo S, Larizza L, et al. (Epi)genotype-phenotype correlations in Beckwith-Wiedemann syndrome: a paradigm for genomic medicine. *Clin Genet.* 2016; 89:403-415.
2. Brioude F, Kalish JM, Mussa A, et al. Expert consensus document: Clinical and molecular diagnosis, screening and management of Beckwith-Wiedemann syndrome: an international consensus statement. *Nat Rev Endocrinol.* 2018; 14:229-249.
3. Kalish JM, Biesecker LG, Brioude F, et al. Nomenclature and definition in asymmetric regional body overgrowth. *Am J Med Genet A.* 2017;173(7):1735-1738.2017.
4. Mussa A, Molinatto C, Cerrato F, et al. Assisted Reproductive Techniques and Risk of Beckwith-Wiedemann Syndrome. *Pediatrics.* 2017;140. pii: e20164311.
5. Mussa A, Di Candia S, Russo S, et al. Recommendations of the Scientific Committee of the Italian Beckwith-Wiedemann Syndrome Association on the diagnosis, management and follow-up of the syndrome. *Eur J Med Genet.* 2016; 59:52-64.
6. Mussa A, Molinatto C, Baldassarre G, et al. Cancer Risk in Beckwith-Wiedemann Syndrome: A Systematic Review and Meta-Analysis Outlining a Novel (Epi)Genotype Specific Histotype Targeted Screening Protocol. *J Pediatr.* 2016; 176:142-149.e1.
7. Maas SM, Vansenne F, Kadouch DJ, et al. Phenotype, cancer risk, and surveillance in Beckwith-Wiedemann syndrome depending on molecular genetic subgroups. *Am J Med Genet A.* 2016; 170:2248-60.
8. Kalish JM, Doros L, Helman LJ, et al. Surveillance Recommendations for Children with Overgrowth Syndromes and Predisposition to Wilms Tumors and Hepatoblastoma. *Clin Cancer Res.* 2017; 23:e115-e122.

La sindrome di Lynch raccontata dalla Associazione AIFEG



Giulia Cini¹, Guglielmina Nadia Ranzani², Renato Cannizzaro³, Antonio Chiappa⁴, Matteo Fassan⁵, Mara Fornasarig³, Luca Roncucci⁶, Lupe Sanchez Mete⁷, Maria Grazia Tibiletti⁸, Alessandra Viel¹

¹SOC Oncogenetica e Oncogenomica Funzionale, Centro di Riferimento Oncologico, Aviano (PN); ²Dip. di Biologia e Biotecnologie "L. Spallanzani", Università di Pavia, Pavia; ³SOC Gastroenterologia Oncologica Sperimentale, Centro di Riferimento Oncologico, Aviano (PN); ⁴Università Degli Studi di Milano, Unità di Tecniche Chirurgiche Innovative, Istituto Europeo di Oncologia, Milano; ⁵Dipartimento di Medicina, Università degli Studi di Padova, Padova; ⁶Dip. di Medicina Diagnostica, Clinica e di Sanità Pubblica, Università di Modena e Reggio Emilia, Modena; ⁷UO Gastroenterologia ed Endoscopia Digestiva, Istituto Nazionale Tumori Regina Elena, Roma; ⁸UO di Anatomia Patologica, Ospedale di Circolo e Fondazione Macchi, ASST Settelaghi, Varese

Tra le novità introdotte dai Livelli Essenziali di Assistenza (LEA) nel 2017 figura anche l'inserimento tra le Malattie Rare di una delle forme più note di predisposizione al cancro nell'adulto: la sindrome di Lynch (SL), responsabile della maggior parte dei tumori coloretali ereditari (1).

Il cancro coloretale (CCR) è uno dei tumori più frequenti nella popolazione adulta occidentale: in Italia rappresenta nei maschi il 15% e nelle femmine il 13% di tutti i tumori (2). La maggior parte dei casi si presenta in forma sporadica, anche se il 15-20% dei pazienti riferisce una familiarità di primo grado. Oltre che del 3% dei CCR, la sindrome è responsabile anche del 2% dei tumori all'endometrio (2,3). Complessivamente, a seconda delle diverse popolazioni, la sua in-

La SL è causata da un difetto costituzionale del sistema di riparazione del DNA, rappresentato da mutazioni in uno dei geni che codificano per le proteine del sistema MMR

cidenza viene valutata in 1:660-2000 (4).

Dal punto di vista molecolare, la SL è associata a mutazioni a carico di uno dei geni codificanti le proteine coinvolte nel sistema di riparazione del DNA (Mismatch Repair, MMR), trasmesse con modalità autosomica dominante (AD) (Fig. 1).

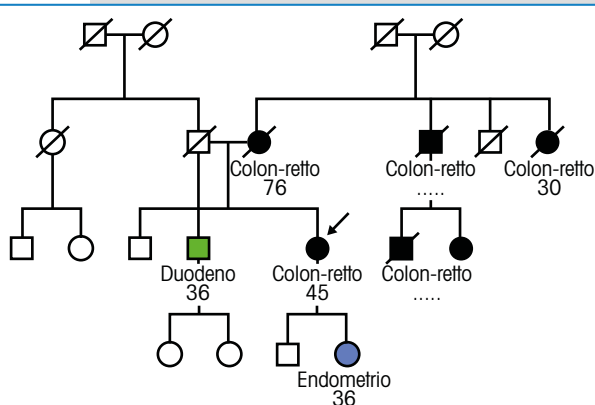
Il riconoscimento della SL nell'ambito dell'elenco nazionale delle Malattie Rare è stato di particolare importanza perché permette l'accesso alle facilitazioni assistenziali che ne derivano non solo ai pazienti ma anche ai loro familiari portatori di mutazio-

ne. Questo, grazie al progressivo espandersi dell'uso diagnostico dei pannelli genici, sta portando ad un aumento dell'identificazione di nuovi casi, ridisegnando i dati di prevalenza della sindrome.

Diagnosi

I criteri di sospetto diagnostico sono schematizzati nelle tabelle 1 e 2. I criteri di Amsterdam (Tab. 1), si rifanno essenzialmente alla storia clinica e familiare dei pazienti. Successivamente, questi criteri sono stati integrati dai criteri di Bethesda (Tab. 2) che considerano anche l'insta-

Fig. 1 **Albero genealogico**



Esempio di albero genealogico che illustra la storia clinica e familiare del probando (indicato dalla freccia), con indicazione di sede tumorale ed età di insorgenza. In nero i soggetti affetti da CCR, in blu quelli con diagnosi di tumore all'endometrio, in verde quelli con uno dei tumori associati a SL.

bilità dei microsatelliti e del difetto di espressione di almeno una delle proteine del sistema del MMR. In questa classificazione assumono un peso maggiore l'età di insorgenza del cancro, l'istologia e le caratteristiche genetiche dei CCR, nonché la presenza di altri tumori oltre a quelli strettamente associati alla sindrome (5).

La diagnosi è accertata quando i test genetici identificano una mutazione patogenetica in uno dei geni MMR; tuttavia esistono storie familiari caratterizzate da ricorrenza di tumori gastroenterici e dell'endometrio che simulano la SL, ma in cui la mutazione patogenetica non è identificabile. Potrebbe trattarsi di famiglie in cui sono presenti mutazioni di geni diversi o alterazioni di tipo epigenetico.

Le indicazioni recenti dell'Associazione Italiana di Oncologia Medica (AIOM) raccomandano per tutti i pazienti, che rientrano nei criteri, una consulenza genetica oncologica per la corretta identificazione delle sindromi ereditarie con i test adeguati (6). Questo aspetto è particolarmente rilevante per attivare i programmi di prevenzione rivolti ai portatori asintomatici.

Genetica

La SL è trasmessa con un'ereditarietà AD, ed è dovuta a mutazioni costituzionali in eterozigosi di uno dei geni del sistema MMR: **MSH2**, **MLH1**, **MSH6**, **PMS2** e **EPCAM** (quest'ultimo, pur non appartenendo al MMR, è un gene la cui delezione causa l'inattivazione del gene adiacente, MSH2). Le mutazioni patogenetiche di questi geni predispongono allo sviluppo di tumori prevalentemente coloretali e dell'endometrio, ma, in misura minore, anche di tumori in altre sedi: ovaio, stomaco, rene e ureteri, pic-

Tab. 1 Criteri di Amsterdam

Almeno tre membri della famiglia devono avere un tumore associato alla SL (colon-retto, endometrio, piccolo intestino, uretere o rene); i seguenti criteri devono essere rispettati:

- **Uno deve essere parente di primo grado degli altri due**
- **Almeno due generazioni successive devono essere affette**
- **Almeno uno dei tumori associati alla SL deve essere stato diagnosticato prima dei 50 anni**
- **Nei casi di CCR deve essere esclusa la poliposi adenomatosa familiare (FAP)**
- **I tumori andrebbero verificati con esame istopatologico**

colo intestino, cervello, cute, pancreas e vie biliari.

Il processo di cancerogenesi inizia con un classico meccanismo di "second hit": una seconda mutazione somatica, nell'allele non mutato costituzionalmente, inattiva completamente il gene con conseguente perdita della proteina corrispondente. Ciò, a sua volta, fa perdere alla cellula la capacità di contrastare l'insorgenza di errori lungo il DNA e quindi anche di mutazioni somatiche in altri proto-oncogeni e/o geni oncosoppressori.

I 4 geni responsabili della SL (MSH2, MSH6, MLH1 e PMS2) hanno diversa

penetranza ed espressività. Il rischio maggiore per CCR è legato a mutazioni in MSH2 e MLH1. Il rischio cumulativo entro i 70 anni per questo tipo di tumore arriva al 46% e 35%, rispettivamente per i portatori di mutazioni di MLH1 e MSH2. Il rischio è minore per mutazioni di MSH6, 20%, e PMS2, 10%.

La diagnosi è accertata quando i test genetici identificano una mutazione patogenetica in uno dei geni del sistema MMR

Tab. 2 Criteri di Bethesda

I tumori devono essere analizzati per instabilità dei microsatelliti (MSI) nelle seguenti situazioni:

- **CCR diagnosticato in paziente più giovane di 50 anni**
- **Presenza di tumori sincroni o metacroni, coloretali o di altri tipi correlati a SL1, indipendentemente dall'età**
- **CCR con istologia MSI-H² diagnosticato in paziente più giovane di 60 anni**
- **CCR diagnosticato in paziente con uno o più parenti di primo grado con un tumore correlato a SL, con almeno uno dei tumori diagnosticato prima dei 50 anni**
- **CCR diagnosticato in un paziente con due o più parenti di primo o secondo grado con tumori correlati a SL, indipendentemente dall'età**

Criteri di Bethesda per la valutazione molecolare di pazienti con sospetta SL.

¹I tumori correlati includono: colon-retto, endometrio, stomaco, ovaio, pancreas, uretere e pelvi renali, tratto biliare e cervello (solitamente glioblastoma), adenomi sebacei e cheratoacantomi, e carcinoma del piccolo intestino.

²L'instabilità dei microsatelliti di alto grado (MSI-H) è definita come un cambiamento di due o più di cinque sequenze microsatellite selezionate. L'istologia MSI-H è tipicamente caratterizzata da presenza di infiltrati linfocitari, reazione linfocitaria Crohn-like, differenziamento mucinoso con cellule ad anello con castone, pattern di crescita midollare.

L'analisi immunoistochimica delle proteine del sistema MMR è un test strategico per identificare la sindrome

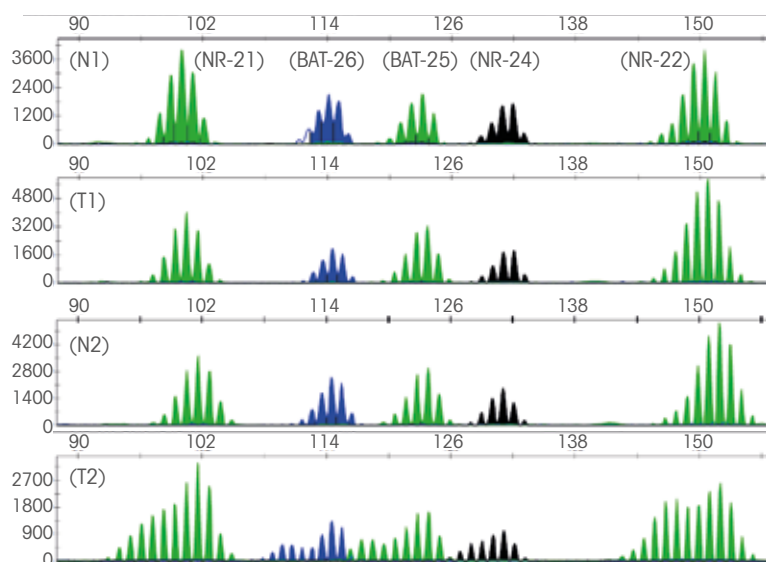
Per le donne, si aggiunge il rischio per il tumore all'endometrio, la cui incidenza è alta soprattutto tra le portatrici di mutazioni di MSH2 (51%), MSH6 (49%) e MLH1 (34%). Il tumore è frequente anche nelle donne anziane portatrici di mutazioni di PMS2. Va segnalato, infine, l'alto rischio per il tumore dell'ovaio, con incidenza variabile tra l'11% e il 15%.

Da questi dati deriva quindi un rischio complessivo sino al 75% di sviluppare uno dei tumori dello spettro SL (3).

In rari casi, con ereditarietà autosomica recessiva (AR), è stata riscontrata la presenza di due varianti costituzionali: i due alleli dello stesso gene sono entrambi mutati (mutazione biallelica). La condizione è conosciuta come "Constitutional Mismatch Repair Deficiency" (CMMRD) e si presenta già in età infantile o giovanile, con un quadro clinico severo comprendente: tumori cerebrali, adenomi e adenocarcinomi colici e intestinali, tumori all'endometrio, linfomi, leucemie, e macchie cutanee "caffelatte" (caratteristica confondente con la neurofibromatosi tipo 1). Nella metà dei pazienti è stata riscontrata una situazione familiare di consanguineità. I geni più coinvolti sono PMS2 e MSH6 (7).

Nei pazienti con una mutazione dei geni MMR il rischio globale di sviluppare almeno uno dei tumori dello spettro SL è molto elevato, fino al 75%

Fig. 2 Test MSI di 5 microsatelliti mononucleotidici



Sono mostrati il profilo di un tumore stabile (T1), immutato rispetto al corrispondente tessuto normale (N1), e il profilo di un tumore instabile in 5/5 microsatelliti (T2), confrontato con il corrispondente tessuto normale (N2).

Test genetici

Test su DNA tumorale

La mancanza dell'espressione di una delle proteine del MMR nel tessuto tumorale è uno degli elementi di sospetta SL, anche in assenza di familiarità.

L'analisi immunoistochimica delle proteine coinvolte (MSH2, MSH6, MLH1 E PMS2) è quindi un test strategico per l'identificazione della sindrome (8), disponibile in tutti i reparti di Anatomia Patologica.

Invece, sull'instabilità nei microsatelliti (MSI) si basa il test di pre-screening elettivo che analizza un pannello di 5 microsatelliti mononucleotidici: *BAT25*, *BAT26*, *NR21*, *NR22*, *NR24*. L'instabilità è definita alta in presenza di 2-5 microsatelliti instabili (High, MSI-H), bassa in presenza di 1 microsatellite instabile (Low, MSI-L) o assente (Stable, MSS), (Fig. 2).

La presenza di MSI può coinvolgere anche tumori sporadici, in seguito all'inattivazione somatica di un gene del MMR. In particolare, MLH1 può presentare inattivazione epigenetica secondaria ad ipermetilazione del promotore genico (9). La metilazione di MLH1 va quindi sempre indagata nei tumori non esprimenti la proteina MLH1, insieme alla ricerca della mutazione somatica *BRAF* V600E correlata.

La presenza di ipermetilazione somatica e/o di mutazione *BRAF* esclude la SL, così come una mutazione biallelica somatica di uno dei quattro geni.

I test somatici della mutazione V600E di *BRAF* e il test di metilazione del promotore di MLH1 rappresentano un importante supporto per accertare la natura sporadica di una neoplasia con difetto dei geni MMR.

Test su DNA costituzionale (da sangue)

L'analisi molecolare della parte codificante del gene interessato va richiesta dopo aver effettuato l'accertamento dell'instabilità dei microsatelliti e/o la presenza di un'immunoistochimica difettiva. Il test va completato con lo studio dell'eventuale presenza di grandi delezioni o duplicazioni, coinvolgenti uno o più esoni, mediante Multiple Ligation-dependent Probe Amplification (MLPA).

Oggi molti laboratori di genetica si stanno inoltre rapidamente convertendo alla tecnologia della "Next Generation Sequencing (NGS)" che permette l'analisi simultanea di molti geni, anche mediante l'uso di kit commerciali o custom per l'amplificazione e sequenza di pannelli genici selezionati.

La risposta del laboratorio di genetica dovrebbe riportare tutte le varianti genetiche non sicuramente innocue trovate nel DNA del paziente, specificando la tecnica utilizzata e la sensibilità della stessa. Allo stesso tempo dovrebbe riportare l'interpretazione delle varianti alla luce delle attuali conoscenze.

Per la classificazione delle varianti, l'International Society for Gastrointestinal Hereditary Tumours (InSiGHT) raccomanda uno schema a cinque classi, riportata in [tabella 3](#). I dati clinici, molecolari, di predizione in silico e di segregazione della

Al di là della sorveglianza intensiva, la gestione clinica deve essere personalizzata in base al dato genetico e alle caratteristiche cliniche, personali e familiari

Tab. 3 Classificazione delle varianti genetiche secondo InSiGHT

Classe 1: certamente innocua	Classe 4: probabilmente patogenetica
Classe 2: probabilmente innocua	Classe 5: sicuramente patogenetica
Classe 3: non nota/incerta/VUS	

variante concorrono a definirne la classe di appartenenza. Il database di riferimento per le varianti dei geni del MMR è l'**InSiGHT variant database** (<https://insight-database.org>), che riporta le varianti identificate e (in parte) classificate secondo questi criteri. Una volta identificata una mutazione patogenetica la ricerca va allargata ai familiari del paziente.

Sorveglianza e trattamento

La gestione clinica dei pazienti con SL e degli individui sani a rischio dovrebbe considerare tutti i tumori dello spettro, come indicato dalle Linee Guida dell'European Hereditary Tumour Group (10), dell'American College of Gastroenterology (11) e del National Comprehensive Cancer Network (12).

La sorveglianza per CCR tramite colonscopia dovrebbe essere effettuata ogni 1-2 anni, a partire dai 20-25 anni. La colectomia completa con ileo retto-anastomosi (IRA) e la colectomia sub-totale sono i trattamenti d'elezione per pazienti con CCR, ma anche per quelli con neoplasie coliche benigne non facilmente controllabili con endoscopia. Per le donne con mutazione accertata è indispensabile anche la sorveglianza ginecologica, con ecografia trans vaginale annuale, a partire dai 30-35 anni.

L'isterectomia e la ovariectomia profilattica possono essere valutate e offerte alle donne a conclusione della vita riproduttiva e generalmente intorno ai 40 anni. Riguardo al rischio

Il database di riferimento per le varianti dei geni del sistema MMR è l'InSiGHT variant database, che riporta le varianti identificate e classificate secondo criteri ben definiti

degli altri tumori, non c'è ancora ampio consenso e la sorveglianza andrebbe condotta all'interno di protocolli di ricerca. Oltre allo screening annuale per H. pylori su tutti i portatori di mutazione, l'endoscopia del tratto gastrointestinale superiore (gastrosocopia e duodenoscopia) è suggerita ogni 2-3 anni, per lo più nei paesi con alta incidenza di cancro gastrico e/o nelle famiglie con tumori in questi distretti. La sorveglianza mediante citologia urinaria è invece indicata a partire dai 30-35 anni soprattutto nei portatori di mutazione nel gene MSH2.

Attualmente sono in corso di valutazione studi di chemioprevenzione con aspirina.

Va infine precisato che, al di là della sorveglianza intensiva, la gestione clinica dei pazienti con SL deve essere personalizzata in base al dato genetico e alle caratteristiche cliniche, personali e familiari. Non da ultimo, chi si fa carico dei pazienti deve essere consapevole degli aspetti psicologici e relazionali, prevedendo un eventuale supporto specifico.

Sindrome di Lynch: la parola agli esperti

I marcatori: dall'istopatologia alla patologia molecolare

Matteo Fassan

L'esame istopatologico può rilevare alcune caratteristiche peculiari del tumore che suggeriscono la presenza di un difetto del MMR: (i) uno scarso grado di differenziazione delle cellule neoplastiche (ove il grado di differenziazione definisce quanto la neoplasia assomiglia al tessuto sano di partenza); (ii) la presenza di aree tumorali con morfologia di infrequente evenienza quali l'istotipo mucinoso o a cellule con castone (signet ring cells); (iii) un istotipo midollare definito con i criteri della classificazione mondiale della sanità (WHO 2010) come neoplasia scarsamente differenziata con pattern di crescita solido ed infiltrato infiammatorio prominente; (iv) presenza di un infiltrato infiammatorio linfocitario intratumorale di alto grado; (v) presenza di

una reazione infiammatoria peritumorale simile a quella osservata in pazienti con morbo di Crohn; (vi) presenza di eterogeneità fenotipica del tumore.

Tuttavia, una importante frazione di tumori con difetti del MMR non presenta tali caratteristiche. Questo costituisce la base biologica allo screening universale applicato a tutte le neoplasie coliche reseccate (8).

Da un punto di vista patogenetico, gli adenocarcinomi insorti in SL possono originare da lesioni adenomatose e sono quindi caratterizzati da alterazioni solitamente descritte nella sequenza adenoma-carcinoma, quali difetti nei geni APC, CTNNB1 o KRAS, mentre sono estremamente rare le mutazioni a carico del gene BRAF.

Algoritmo diagnostico e nuove strategie

Maria Grazia Tibiletti

Poiché i tumori dello spettro della SL presentano come caratteristiche biologiche comuni difetti del sistema del MMR, considerata l'eterogeneità genetica che caratterizza la sindrome, i test genetici sul tumore (somatici) rappresentano un'importante risorsa per identificare i pazienti da sottoporre a test genetici costituzionali. L'algoritmo riconosciuto a livello internazionale per identificare la SL prevede infatti le analisi somatiche che comprendono i test MSI e di espressione immunoistochimica delle quattro proteine del MMR e successivamente le analisi costituzionali mirate sui geni risultati difettivi.

In presenza di difetto concomitante di MLH1 e PMS2 vengono utilizzati gli altri test somatici (mutazione di BRAF e

metilazione del promotore del gene MLH1) per escludere dal test genetico costituzionale i tumori sporadici con difetto di MLH1.

Recentemente è stato promosso un Network internazionale (13), per l'identificazione della SL che prevede l'uso del test immunoistochimico sui tumori coloretali ed endometriali come test universale per selezionare a tutte le età i pazienti con un sospetto di SL. Anche in Italia alcune regioni stanno promuovendo l'uso del test universale; è noto infatti dalla letteratura che circa il 50% dei pazienti Lynch non soddisfano i criteri di Amsterdam e che l'uso dei test universali rispetto ai criteri clinici incrementa di 2 volte l'identificazione dei pazienti Lynch (14).

Prospettive terapeutiche

Luca Roncucci

E' ormai da tempo ben documentata la migliore sopravvivenza dei pazienti con CCR con deficit del sistema del MMR, rispetto ai pazienti con CCR senza tale deficit (15). Recentemente, tuttavia si è osservato che la chemioterapia adiuvante, dopo intervento chirurgico, può portare un ulteriore vantaggio in termini di sopravvivenza ai pazienti con SL. Ma non tutti i regimi terapeutici sono efficaci. Al contrario di fluorouracile (16), l'oxaliplatino sembra il che-

mioterapico più efficace. In particolare, si è visto che i pazienti con tumori con deficit del sistema del MMR in stadio III hanno una prognosi migliore quando trattati oltre che con fluoropirimidina, anche con oxaliplatino (17).

L'impiego di strategie immunologiche per combattere le neoplasie ha da tempo impegnato diversi gruppi di ricerca in tutto il mondo. Un'azione delle terapie immunologiche sembra più efficace negli stadi premaligni delle neo-

plasie, piuttosto che negli stadi più avanzati, con lo scopo fondamentale di prevenire lo sviluppo neoplastico. Gli studi in questo ambito sono ancora in gran parte preliminari; tuttavia, è stato di recente ipotizzato che la valutazione del profilo molecolare dei tumori, ed in particolare il deficit del MMR, possa aiutare nel giudicare il possibile beneficio clinico di terapie inibitorie su checkpoint immunitari della cellula (18).

Nell'ambito di chemioprevenzione della cancerogenesi coloretale, le sostanze maggiormente studiate sono state

antiossidanti, vitamine ed antiinfiammatori non steroidei. Un trial clinico (studio CAPP2) ha saggiato l'uso dell'acido acetilsalicilico (ASA) per prevenire il CCR nei pazienti portatori di mutazioni nei geni del MMR.

L'ASA alle dosi di 600 mg/die sembra portare ad un lieve effetto di riduzione del rischio di sviluppare il CCR, che risulta evidente però solo dopo 4 anni dall'inizio del trattamento (19). E' in corso di avvio un ulteriore trial (CAPP3) per cercare di definire la dose ottimale di ASA a fini chemiopreventivi nella SL.

Chirurgia personalizzata

Antonio Chiappa

Le principali linee guida nazionali ed internazionali individuano la colectomia totale con eventuale conservazione del retto (se non sede di malattia) e con confezionamento di anastomosi ileo-anale, il trattamento chirurgico di elezione nei pazienti con diagnosi di CCR insorto in soggetti con SL (20). Il rischio di recidiva metacrona aumenta di 1,5% ogni anno rispetto alla popolazione generale sino ad un rischio cumulativo del 40-45%. La scelta di una chirurgia maggiormente conservativa, con la resezione segmentaria del solo tratto colico-rettale sede di insorgenza della neoplasia ed un regime di stretto follow up (colonoscopia ed imaging annuale) non mostra, dai dati riportati, la stessa efficacia della chirurgia estesa-maggiore, a causa delle possibili variabili connesse all'esame endoscopico (esperienza dell'operatore, preparazione intestinale, ritardi nell'esecuzione dell'esame) e del rischio di sviluppo di carcinomi intervallari riportati nel 35% dei casi. Il paziente con diagnosi di SL andrà tuttavia adeguata-

mente edotto sull'impatto che un intervento maggiore come la colectomia totale (spesso eseguita in due o tre tempi chirurgici) potrà avere sulla sua qualità di vita, a fronte di un rischio di sviluppo di carcinoma che potrebbe rimanere solo teorico.

Per quanto la resezione estesa rimanga il trattamento principe suggerito, è possibile individuare una "chirurgia di precisione" modellata sulle caratteristiche genotipiche e biologiche del singolo caso. La possibilità di individuare un vero e proprio pattern biologico, istologico e genotipico degli adenocarcinomi insorti in pazienti con SL può costituire infatti un criterio di scelta degli individui che maggiormente beneficerebbero di una resezione estesa e di casi a minore rischio che possano essere sottoposti a chirurgia conservativa e stretta sorveglianza.

Infine, per quanto riguarda i tumori a sede extracolica, il trattamento chirurgico segue sempre i criteri adottati per la popolazione normale.

Il gold standard della sorveglianza endoscopica

Mara Fornasari

La sorveglianza endoscopica nella SL è alla base della prevenzione delle neoplasie coliche nei portatori asintomatici di mutazioni e nei pazienti già operati per CCR.

La lesione precancerosa colica è rappresentata dal polipo adenomatoso. La storia naturale del polipo adenomatoso che si sviluppa nell'ambito della sindrome ha la ca-

atteristica di una rapida cancerizzazione. E' stato stimato un tempo, fra la formazione del polipo e la sua trasformazione in cancro, di circa 2-3 anni, tempo nettamente inferiore rispetto a quello che si osserva nelle neoplasie coliche sporadiche e nella poliposi adenomatosa familiare. Inoltre, il rischio di lesioni metacrone è del 40-45%.

Sindrome di Lynch: la parola agli esperti

La colonscopia rappresenta l'esame cardine per la diagnosi e l'asportazione dei polipi adenomatosi. L'esame deve essere effettuato da personale medico esperto e deve rispettare le caratteristiche di colonscopia di qualità previsto dalle comunità scientifiche. Per ridurre al minimo il numero di lesioni che possono sfuggire all'esame, viene suggerito di utilizzare strumenti endoscopici ad alta defini-

zione o con luce NBI (narrow banding imaging), o la cromo endoscopia. È stato dimostrato che queste tecniche consentono di incrementare la percentuale di diagnosi di lesioni adenomatose (21).

Dato che il tempo tra formazione e cancerizzazione di un polipo adenomatoso è breve, la cadenza dei controlli consigliata dalle linee guida è di 1-2 anni.

La gestione del paziente con un approccio multidisciplinare

Lupe Sanchez Mete

Nel percorso diagnostico-terapeutico della SL sono coinvolti vari specialisti: chi pone il sospetto diagnostico (gastroenterologo-endoscopista/genetista/oncologo), chi effettua i test diagnostici (anatomopatologo e genetista) e chi è coinvolto nella sorveglianza oncologica e nell'eventuale trattamento sia dei portatori di mutazione asintomatici sia dei pazienti che hanno già sviluppato uno o più tumori (gastroenterologi endoscopisti, ginecologi, urologi, oncologi, chirurghi dell'apparato digerente, ecc)(10, 11). In questo contesto, il team multidisciplinare emerge come una necessità pratica per ottimizzare la comunicazione ed il coordinamento delle varie specialità coinvolte ed ha un impatto positivo sulla "detection rate" delle mutazioni, sull'aderenza al test genetico, e sulla "compliance" alle strategie di riduzione del rischio oncologico (22). Il ruolo del team multidisciplinare nella gestione dei pazienti affetti da malattia rara è inoltre riconosciuto dal Ministero della

Salute quale Criterio di designazione e valutazione dei centri di "expertise" ed è inserito nel Percorso Diagnostico Terapeutico Assistenziale redatto dai Centri di Riferimento Regionali per ciascuna malattia rara.

Negli ultimi 15-20 anni il "management" clinico dei pazienti oncologici si è modificato, passando da una gestione centrata sulla malattia ad una focalizzata e ritagliata sul singolo paziente (23). Secondo le attuali linee guida oncologiche nazionali ed internazionali (6, 12), il percorso di diagnosi e cura oncologica viene pianificato nell'ambito di un "disease management team" formalmente costituito, tumore-specifico, che prevede l'integrazione delle differenti professionalità (incluse cure palliative, scienze infermieristiche, psico-oncologia ecc.). Sono inoltre ormai chiare le evidenze dei benefici della gestione multidisciplinare che, in particolare, sembra avere un impatto favorevole sulla sopravvivenza.

Novità sull'esenzione e sulle Reti Malattie Rare

Renato Cannizzaro

Con il Decreto Ministeriale n. 279 del 18 maggio 2001 veniva istituita la Rete Nazionale delle Malattie Rare, riconoscendo l'esenzione dalla partecipazione al costo delle relative prestazioni sanitarie ai pazienti affetti da una o più malattie rare allo scopo di garantire a tutti i pazienti l'accesso ai diritti di: diagnosi, cura, esenzione. Con il Decreto Ministeriale del 15 aprile 2008 (G.U. Serie Generale n. 227 del 27 settembre 2008) venivano individuati i Centri interregionali per le malattie rare a bassissima prevalenza per razionalizzare la funzione dei presidi di riferimento e garantire l'erogazione delle cure il più vicino al domicilio

del paziente. Successivamente a questi decreti, le legislazioni regionali hanno deliberato sulle Reti delle Malattie Rare.

L'inserimento da parte del Ministero della Salute nei Livelli Essenziali di Assistenza 2017 (1) della SL ha permesso finalmente di usufruire dell'esenzione RBG021, che comprende tutte le prestazioni ambulatoriali correlate con la sindrome. La struttura di coordinamento regionale di rete assicura la presa in carico del paziente ed il completamento dell'iter diagnostico, terapeutico e di certificazione.

AIFEG: la ricerca e la cura in Italia

Guglielmina Nadia Ranzani, Presidente AIFEG

AIFEG (Associazione Italiana per lo studio della Familiarità ed Ereditarietà dei tumori Gastrointestinali), associazione italiana dedicata all'ottimizzazione di diagnosi e trattamento dei tumori ereditari del digerente, è stata ufficialmente fondata nel 2002 a Verona. Si tratta di un'associazione multidisciplinare che si pone come obiettivi specifici: l'identificazione dei fattori genetici che predispongono allo sviluppo dei tumori gastrointestinali; la prevenzione e il trattamento di tali tumori; la messa in atto di progetti collaborativi di ricerca di base, pre-clinica e clinica; lo scambio di conoscenze ed esperienze al fine di colmare il divario fra conoscenze di base e pratica clinica corrente; la più ampia diffusione delle conoscenze acquisite. In un contesto come quello italiano, non sempre pronto ad approcci multidisciplinari, AIFEG è diventata nel tempo un punto di riferimento per genetisti e clinici appartenenti a varie discipline, contribuendo a migliorare la gestione di pazienti e famiglie a rischio. Più recentemente, AIFEG sta supportando la nascita di un'associazione di pazienti con SL ed ha contribuito, interfac-

ciandosi con il decisore politico in materia di sanità pubblica, ad ottenere esenzioni per test genetico e sorveglianza clinica per questa sindrome.

AIFEG collabora, attraverso numerosi dei suoi soci, con società scientifiche italiane, con l'European Hereditary Tumour Group e con l'InSiGHT. La collaborazione con associazioni internazionali e con consorzi che raccolgono dati genetici e clinici si sta rivelando fondamentale in vista delle sfide che derivano dalle nuove tecniche di sequenziamento del DNA. Infatti, la possibilità di indagare un numero molto elevato di geni in pazienti selezionati per sospetta predisposizione ereditaria a tumori del colon-retto, dello stomaco, e dell'endometrio, sta portando alla luce un numero crescente di varianti in geni del tutto inattesi e di varianti a significato patogenetico incerto. Solo condividendo i risultati su larga scala sarà possibile migliorare la valutazione del rischio e selezionare l'informazione "actionable", cioè da trasferire a pazienti e clinici in quanto utilizzabile per prevenire o modificare il decorso della malattia.

Bibliografia

1. Gazzetta Ufficiale. <http://www.gazzettaufficiale.it/eli/id/2017/03/18/17A02015/sg> consultato 5 marzo 2018
2. AIOM, AIRTUM eds. I numeri del cancro in Italia 2017. 2017th ed. ROMA: Il pensiero scientifico editore; 2017.
3. Møller P, Seppälä T, Bernstein I, et al. Cancer incidence and survival in Lynch syndrome patients receiving colonoscopic and gynaecological surveillance: first report from the prospective Lynch syndrome database. *Gut* 2017;66(3):464-472.
4. de la Chapelle A. The incidence of Lynch syndrome. *Fam Cancer* 2005;4(3):233-237.
5. Umar A, Boland CR, Terdiman JP, et al. Revised Bethesda Guidelines for Hereditary Nonpolyposis Colorectal Cancer (Lynch Syndrome) and Microsatellite Instability. *J Natl Cancer Inst* 2004;96(4):261-268.
6. AIOM Linee Guida Tumore al colon. <http://www.aiom.it/professionisti/documenti-scientifici/linee-guida/1,413,1> consultato 5 marzo 2018
7. Wimmer K, Kratz CP, Vasen HFA, et al. Diagnostic criteria for constitutional mismatch repair deficiency syndrome: suggestions of the European consortium 'Care for CMMRD' (C4CMMRD). *J Med Genet* 2014;51(6):355-365.
8. Remo A, Fassan M, Lanza G. Immunohistochemical evaluation of mismatch repair proteins in colorectal carcinoma: the AIFEG/GIPAD proposal. *Pathologica* 2016;108(3):104-109.
9. Hitchins MP. The role of epigenetics in Lynch syndrome. *Fam Cancer* 2013;12(2):189-205.
10. Vasen HFA, Blanco I, Aktan-Collan K, et al. Revised guidelines for the clinical management of Lynch syndrome (HNPCC): recommendations by a group of European experts. *Gut* 2013; 62(6):812-823.
11. Syngal S, Brand RE, Church JM, et al. ACG clinical guideline: Genetic testing and management of hereditary gastrointestinal cancer syndromes. *Am J Gastroenterol* 2015;110(2):223-63.
12. Benson AB, Venook AP, Al-Hawary MM, et al. NCCN Guidelines Insights: Colon Cancer, Version 2.2018. *J Natl Compr Canc Netw* 2018;16(4):359-369.
13. Mange S, Bellcross C, Cragun D, et al. Creation of a network to promote universal screening for Lynch syndrome: the Lynch Syndrome Screening Network. *J Genet Couns* 2015;24(3):421-427.
14. Cohen SA, Laurino M, Bowen DJ, et al. Initiation of universal tumor screening for Lynch syndrome in colorectal cancer patients as a model for the implementation of genetic information into clinical oncology practice. *Cancer* 2016;122(3):393-401.
15. Benatti P, Gafà R, Barana D, et al. Microsatellite instability and colorectal cancer prognosis. *Clin Cancer Res Off J Am Assoc Cancer Res* 2005;11(23):8332-8340.
16. Sargent DJ, Marsoni S, Monges G, et al. Defective mismatch repair as a predictive marker for lack of efficacy of fluorouracil-based adjuvant therapy in colon cancer. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol* 2010;28(20):3219-3226.
17. Tougeron D, Mouillet G, Trouilloud I, et al. Efficacy of Adjuvant Chemotherapy in Colon Cancer With Microsatellite Instability: A Large Multicenter AGEO Study. *J Natl Cancer Inst* 2016;108.
18. Meng X, Huang Z, Teng F, Xing L, Yu J. Predictive biomarkers in PD-1/PD-L1 checkpoint blockade immunotherapy. *Cancer Treat Rev* 2015;41(10):868-876.
19. Burn J, Gerdes A-M, Macrae F, et al. Long-term effect of aspirin on cancer risk in carriers of hereditary colorectal cancer: an analysis from the CAPP2 randomised controlled trial. *Lancet Lond Engl* 2011;378(9809):2081-2087.
20. Herzig DO, Buie WD, Weiser MR, et al. Clinical Practice Guidelines for the Surgical Treatment of Patients With Lynch Syndrome. *Dis Colon Rectum* 2017;60(2):137-143.
21. Rahmi G, Lecomte T, Malka D, et al. Impact of chromoscopy on adenoma detection in patients with Lynch syndrome: a prospective, multicenter, blinded, tandem colonoscopy study. *Am J Gastroenterol* 2015;110(2):288-298.
22. Márquez-Rodas I, Lobo M, Flores-Sanchez C, et al. Five Years of Multidisciplinary Care in Hereditary Cancer: Our Experience in a Spanish University Hospital. *Oncology* 2017;92(2):68-74.
23. European Partnership Action Against Cancer consensus group, Borrás JM, Albrecht T, et al. Policy statement on multidisciplinary cancer care. *Eur J Cancer Oxf Engl* 2014;50(3):475-480.



La formazione dell'infermiere e le persone con malattie rare



Marina Negri¹, Anne Destrebecq²

¹Già Direttore didattico del Corso di laurea in Infermieristica, Università degli Studi di Milano, Sezione Niguarda; ²Direttore didattico e Presidente del Corso di laurea in Infermieristica, Università degli Studi di Milano, Sezione Ospedale San Paolo

La formazione degli infermieri oggi in Italia prevede un corso di laurea che si conclude con l'esame abilitante. Lo scopo è formare un infermiere responsabile dell'assistenza infermieristica generale che potrà esercitare negli ospedali, sul territorio, con persone di ogni età, sane o affette da qualsiasi patologia, in servizi di tutte le intensità di cura. Il corso è breve, se comparato alla quantità di conoscenze e abilità da acquisire ed alla rilevanza delle responsabilità da assumere.

La persona con malattia rara e la sua famiglia affrontano un percorso faticoso che richiede una presa in carico globale (1). La letteratura insiste sulla necessità di abbracciare il fenomeno delle malattie rare a più mani, coinvolgendo gruppi multidisciplinari che lavorino in modo integrato ed organizzato; in questo contesto, il contributo dell'infermiere si esprime in tutte le fasi.

Sebbene la diagnosi sia responsabilità medica, gli infermieri sono chiamati in campo perché hanno la possibilità di osservare le persone assistite con continuità e possono e devono lasciarsi interrogare da segni e sintomi che non evolvono come ci si aspetterebbe. La comunicazione della cattiva notizia è un processo che richiede tempo e coinvolge tutti i professionisti che entrano in relazione con la persona malata e la famiglia (2).

Occorre essere in grado di fornire assistenza infermieristica appropriata ed insegnare alle persone ed ai caregiver ad assistere in modo appropriato.

Emerge il bisogno di costruire una relazione significativa; in questo senso è assai arricchente l'approccio che offre la medicina narrativa (3).

Si delineano le competenze che la formazione deve provvedere. Alcune sono trasversali: la comunicazione; la capacità di lavoro in équipe; la competenza nella presa in carico. Il Codice Deontologico dell'infermiere fornisce numerose indicazioni in tal senso (box). La competenza etica e deontologica è altrettanto necessaria.

Le malattie rare presuppongono un approccio multidisciplinare in cui il contributo dell'infermiere si esprime in tutte le fasi assistenziali

Nel campo specifico delle malattie rare, la letteratura insiste su due punti: la consapevolezza dell'esistenza delle malattie rare; la conoscenza di centri di riferimento, di siti che forniscano linee guida assistenziali, e di associazioni specifiche (4).

Le malattie rare sono spesso legate ad una componente genomica, aspetto che riceve attenzione anche in campo infermieristico (5, 6, 7).

Nel piano studi del corso di laurea in Infermieristica dell'Università degli Studi di Milano le competenze dette trasversali (comunicazione, presa in carico, etica, educazione sanitaria e terapeutica)



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

sono proposte in corsi dedicati e sottendono altri insegnamenti. Contenuti specifici sulle malattie rare sono proposti in diversi insegnamenti (Biologia, Pediatria, Medicina).

Sono state altresì svolte iniziative didattiche sulle malattie rare; ad esempio dal 2011 al 2014 presso la Sezione Niguarda si è tenuto un corso elettivo.

Conclusioni e prospettive

Gli obiettivi che la formazione deve perseguire in questo ambito sono indicati in letteratura: consapevolezza dell'esistenza delle malattie rare e conoscenza degli strumenti per affrontarle (rete dei centri specialistici, linee guida, associazioni).

Alcuni contenuti utili all'approccio alle persone con malattie rare devono essere forniti nella formazione di base, perché tali persone possono accedere a

Comunicazione, capacità di lavorare in équipe e competenza nella presa in carico, sono tra i principali requisiti richiesti all'infermiere di MR

qualsiasi articolazione del servizio sanitario, non solo ai centri specialistici.

La formazione post base potrà fornire approfondimenti maggiormente mirati, avvalendosi delle ricerche pubblicate su riviste internazionali specializzate su aspetti clinici (8, 9, 10, 11, 12), modelli organizzativi (13) o ricerche qualitative che approfondiscono l'esperienza dei malati e delle famiglie (14, 15). È auspicabile una sinergia con le Università per l'elaborazione ed aggiornamento continuo di linee guida sull'assistenza infermieristica alle persone con malattie rare.

Dal Codice Deontologico dell'Infermiere 2009

- L'infermiere ascolta, informa, coinvolge l'assistito e valuta con lui i bisogni assistenziali, anche al fine di esplicitare il livello di assistenza garantito e facilitarne nell'esprimere le proprie scelte. (art. 20)
- L'infermiere riconosce il valore dell'informazione integrata multiprofessionale e si adopera affinché l'assistito di-
sponga di tutte le informazioni necessarie ai suoi bisogni di vita. (art. 23)
- L'infermiere aiuta e sostiene l'assistito nelle scelte, fornendo informazioni di natura assistenziale in relazione ai progetti diagnostico-terapeutici e adeguando la comunicazione alla sua capacità di comprendere. (art. 24)

Bibliografia

1. Stokowski LA, What do neonatal nurses need to know about rare diseases? *Advances in Neonatal Care*. 2015; 15: 233-234
2. Warnock C. Breaking bad news: issues relating to nursing practice. *Nurs Stand*. 2014;28(45):51-8.
3. Finiguerra I, Garrino L, Picco E, et al. Narrare la malattia rara. Esperienze e vissuti delle persone assistite e degli operatori. CG Edizioni Medico Scientifiche Cuneo 2012
4. Stewart S, Peers K. Rare diseases 1: what do you need to know? *Nursing Times*. 2013; 45: 12-14.
5. Williams JK, Katapodi MC, Starkweather A, et al. Advanced nursing practice and research contributions to precision medicine. *Nurs Outlook*. 2016; 64(2):117-123.
6. Hickey KT, Taylor JY, Barric TL, et al. Nursing genetics and genomics: The International Society of Nurses in Genetics (ISONG) survey. *Nurse Education Today*. 2018;63: 12-17.
7. Paneque M, Moldovan R, Cordier C, et al. The perceived impact of the European registration system for genetic counsellors and nurses. *European Journal of Human Genetics*. 2017; 25:1075-1077.
8. Lerma V, Macías M, Toro R, et al. Care in patients with epidermal necrolysis in burn units. A nursing perspective. *Burns*. 2018; 44(8):1962-1972.
9. Womack J. Osteogenesis Imperfecta Types I-XI Implications for the Neonatal Nurse. *Advances in Neonatal Care*. 2014; 14:309-315.
10. Mayer O, Kerner JA. Management of short bowel syndrome in postoperative very low birth weight infants. *Seminars in Fetal & Neonatal Medicine*. 2017; 22: 49-56.
11. Berger R. Lymphatic malformation in children. *Journal of Pediatric Oncology Nursing*. 2017; 34: 115-121.
12. Canceco J, Winokur EJ. Mesenteric Ischemia. *Gastroenterology Nursing*. 2018; 41: 305-311.
13. Vilanova-Sanchez A, Halleran DR, Reck-Burneo CA, et al. A descriptive model for a multidisciplinary unit for colorectal and pelvic malformations. *Journal of Pediatric Surgery*. 2019; 54: 479-485.
14. Currie G, Szabo J. "It is like a jungle gym, and everything is under construction": The parent's perspective of caring for a child with a rare disease. *Child Care Health Dev*. 2019; 45(1): 96-103.
15. Britt J, Broesby-Olsen S, Bindslev-Jensen C, et al. Everyday life and mastocytosis from a patient perspective—a qualitative study. *J Clin Nurs*. 2018; 28(7-8):1114-1124.



La sclerosi tuberosa



Stefania Meregalli¹, Laura Tassi²

¹Neurofisiologia, ASST Grande Ospedale Metropolitano Niguarda, Milano; ²Centro Munari Chirurgia dell'Epilessia e del Parkinson, ASST Grande Ospedale Metropolitano Niguarda, Milano

Descriviamo una famiglia, la madre e 2 figlie, affetta da sclerosi tuberosa (TSC). Tutte e tre sono positive per la mutazione TSC2; la madre non ha finora manifestato segni di malattia ai controlli seriatî (visita dermatologica, oculistica, pneumologica, ecocardio, eco addome, RM encefalo); la sorella maggiore ha presentato un'unica lesione nodulare e focalità cistica alla TAC torace, mentre la sorella minore (da cui è partita la diagnosi e l'indagine genetica) ha esordito a 8 anni di età con un'epilessia a crisi focali, trattata con carbamazepina e successivamente con acido valproico, con buon controllo sugli episodi critici.

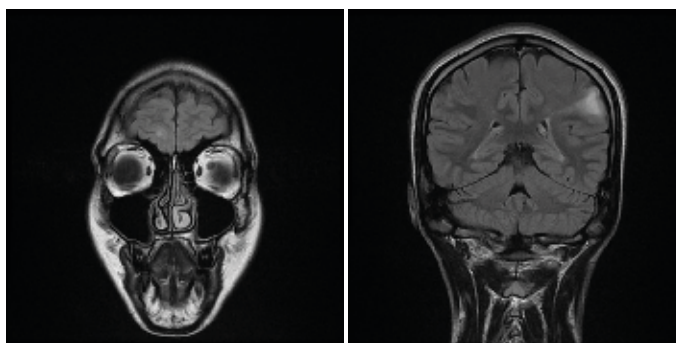
Intorno ai 16 anni la terapia antiepilettica è stata gradualmente sospesa e da allora la paziente è libera da crisi. Alla RMN encefalo (Fig. 1) sono presenti tuberî corticali localizzati in entrambi gli emisferi, e un nodulo subependimale; la stessa paziente è portatrice di 3 angiomiolipomi a livello del rene sinistro e uno a livello di

Le tre pazienti mostrano l'estrema variabilità delle manifestazioni cliniche della TSC anche tra familiari affetti dalla stessa mutazione

quello destro, due piccoli angiofibromi al naso ed una chiazza a "pelle di zigrino" alla gamba destra. Questa famiglia sottolinea l'estrema variabilità delle manifestazioni cliniche della TSC, anche tra i diversi membri affetti dalla stessa mutazione.

La **sclerosi tuberosa** è una malattia genetica a trasmissione autosomica dominante, che interessa diversi organi e tessuti con un'estrema variabilità di manifestazioni cliniche. Per questa ragione oggi si preferisce usare il termine **Tuberous Sclerosis Complex (TSC)**, coniato nel 1942 da Molten per sottolineare il coinvolgimento di più sistemi ed organi.

Fig. 1 Esame diagnostico con RMN encefalo



Si evidenziano i tuberî corticali localizzati in entrambi gli emisferi cerebrali; quello di maggiori dimensioni in sede parietale anteriore sinistra è connesso tramite strie radiali con la parete ventricolare.

La malattia ha un'incidenza di circa 1:6000 nuovi nati nella popolazione generale; la prevalenza è stimata intorno a 1:13.000-30.000 nella popolazione generale e a 1:6800 nella popolazione infantile tra gli 11 e i 15 anni.

In Italia si presume che circa 5000 persone potrebbero esserne affette. Negli ultimi 20 anni la ricerca su questa malattia è molto progredita: sono stati individuati i due geni responsabili della TSC, ossia **TSC1** e **TSC2**, localizzati rispettivamente sui cromosomi 9 e 16, che codificano per le proteine **amartina** e **tuberina**; sono stati introdotti nuovi criteri diagnostici (Tab. 1) ed è cambiata profondamente la conoscenza della storia naturale e della biologia di questa malattia.

La mutazione di uno dei due geni TSC1/TSC2 è sufficiente a causare la TSC; le mutazioni più frequentemente riscontrate (circa l'80%) sono a carico di TSC2; l'alterazione che ne consegue delle proteine amartina e tuberina determina un'attivazione incontrollata del **complesso mTOR**, con iperattivazione dei vari processi regolati da questa proteina, che a sua volta controlla la proliferazione e la crescita cellulare; questo dà ragione della principale manifestazione della malattia, ossia la formazione di **amartomi**.

Una persona affetta da TSC ha una probabilità del 50% di trasmettere la malattia ai figli, ad ogni gravidanza, indipendentemente dal sesso. Una coppia di genitori sani con un figlio/a affetto ha invece una probabilità dell'1% di avere un altro figlio con la stessa mutazione.

Infine esiste la possibilità che un caso di TSC sia dovuto ad una prima mutazione, sia germinale che somatica. Per la valutazione del rischio riproduttivo è consigliabile un colloquio con un **genetista clinico**, così da comprendere limiti e vantaggi dei test genetici.

I **segni clinici** della TSC possono interessare vari organi e apparati e manifestarsi durante vari periodi

Recentemente sono stati identificati due geni responsabili, TSC1 e TSC2, localizzati rispettivamente sui cromosomi 9 e 16 e sono stati introdotti nuovi criteri diagnostici

della vita. Non tutti i segni e sintomi sono evidenti in ogni paziente ed un'estrema variabilità può essere presente anche all'interno di diversi membri di una stessa famiglia.

Si distinguono **amartie** (anomalie malformative dei tessuti che non presentano accrescimento nel tempo) e **amartomi** (anomalie malformative che possono lentamente accrescersi nel tempo).

Gli organi apparati coinvolti possono essere:

Cute e annessi cutanei: le lesioni cutanee e degli annessi sono tra i segni più frequenti della TSC e

Tab. 1 Criteri diagnostici

TSC definita: devono essere presenti 2 segni maggiori oppure 1 segno maggiore e 2 o più minori. Oppure l'identificazione della mutazione TSC1 o TSC2 nel DNA da tessuto normale.

TSC possibile: devono essere presenti almeno 1 criterio maggiore o 2 o più minori.

A. CRITERI DIAGNOSTICI GENETICI

B. SEGNI MAGGIORI

1. Angiofibromi facciali o placca fibrosa sulla fronte
2. Fibroma ungueale o periungueale non traumatico (>2)
3. Placca zigrinata (nevo del tessuto connettivo)
4. Amartomi retinici multipli nodulari
5. Displasia corticale (include i tubercoli e le strie radiali di migrazione della s. bianca)
6. Nodulo subependimale
7. Astrocitoma subependimale a cellule giganti
8. Rabdomioma cardiaco (singolo o multiplo)
9. Linfangioleiomiomatosi polmonare e/o angiomiolipoma renale
10. Macchie cutanee ipopigmentate (>3, almeno 5 mm di diametro)

C. SEGNI MINORI

1. Fossette multiple dello smalto dei denti (decidui e/o permanenti) (>3)
2. Fibromi gengivali (>2)
3. Amartoma non renale
4. Chiazza acromica della retina
5. Lesioni cutanee "tipo coriandoli"
6. Cisti renali multiple

Tra i segni distintivi, amartie ed amartomi, presenti in cervello, cute, occhi, cuore, reni e polmoni

compaiono secondo un ordine cronologico; tra le lesioni più frequenti dapprima (0-15 anni) si manifestano le **macchie ipomelanotiche** al tronco e agli arti, poi gli **angiofibromi facciali** (3-5 anni fino alla pubertà), ed i **fibromi ungueali** (>15 anni).

Cuore/sistema vascolare: il **rabdomioma cardiaco** si presenta nel 45-70% dei pazienti affetti da TSC. Si tratta di un tumore benigno del tessuto muscolare striato, diagnosticabile con un ecocardiogramma; sono di solito tumori asintomatici, che non richiedono una terapia specifica e possono regredire con l'età; solo in minima quota (1,5%) date le grandi dimensioni e la sede possono dare problemi già in epoca fetale e perinatale.

Rene: gli **angiomiolipomi renali** sono tumori benigni, frequentemente multipli e bilaterali, spesso associati a cisti; sono piuttosto frequenti (70-80%), perlopiù asintomatici, ma possono essere responsabili di complicazioni acute e croniche della funzionalità renale e costituiscono la prima causa di gravi complicanze nella TSC.

Occhio: raramente le lesioni retiniche della TSC sono sintomatiche, e non sono progressive; si tratta di **amartomi retinici** di vario tipo (piatti e lisci/elevati, multinodulari, moriformi/misti o di transizione). Solo le lesioni più grandi vanno trattate con fotocoagulazione.

Apparato respiratorio: l'interessamento polmonare nella TSC pur essendo molto raro (1-2%) è da 5 a 10 volte più frequente nelle donne. La lesione classica è la **LAM (linfangioleiomiomatosi)**; si trat-

ta di una malattia rara, che può presentarsi anche nella popolazione generale. La maggior parte dei casi di LAM sono asintomatici, ma si possono presentare con dispnea, tosse, emottisi, pneumotorace e versamento pleurico. L'esame diagnostico è la TAC del torace, che evidenzia la presenza di cisti multiple tondeggianti/ovalari a parete sottile, di dimensioni variabili.

Sistema nervoso centrale: le lesioni a carico del SNC sono costituite da **tuber corticali** (strutture costituite da neuroblasti, neuroni e glia, con forma, dimensioni e funzioni alterate), **noduli subependimali** (formazioni nodulari costituite da neuroblasti non migrati verso la corteccia, rimasti in posizioni anomale e con un accrescimento aumentato, che possono formare **astrocitomi subependimali a cellule giganti o SEGA**; questi possono comportare il rischio, accrescendosi, di un idrocefalo acuto), **alterazioni della sostanza bianca, cisti cerebrali (Fig. 1)**.

L'esame diagnostico è la **NMR encefalo** di base e con mdc.

Il coinvolgimento del SNC nella TSC comporta le seguenti manifestazioni cliniche:

Epilessia: coinvolge dal 70 al 90% dei pazienti affetti da TSC; spesso ad esordio precoce, nei primi mesi di vita (con crisi focali, generalizzate e "spasmi infantili"), correlata alla presenza dei tuber corticali; una parte di questi pazienti va verso una remissione delle crisi in adolescenza; ma si può sviluppare una farmacoresistenza che pone indicazione precocemente alla terapia chirurgica ([vedi box](#)).

Disturbi cognitivi spesso correlati all'esordio precoce dell'epilessia.

Disturbi dell'apprendimento e del comportamento e autismo.

Bibliografia

1. Ess KC. Tuberous sclerosis complex: a brave new world? *Curr Opin Neurol* 2010; 23:189-193
2. Northrup H, Krueger DA. International Tuberous Sclerosis Complex Consensus Group. Tuberous sclerosis complex diagnostic criteria update: recommendations of the 2012 International tuberous sclerosis complex consensus conference. *Pediatr Neurol* 2013; 49:243-54
3. Peron A, Northrup H. Tuberous sclerosis complex. *Am J Med Genet.* 2018; 1-4

La terapia chirurgica nella sclerosi tuberosa

Laura Tassi

La TSC è una malattia multisistemica con ereditarietà autosomica dominante, ed alta percentuale di varianti patologiche "de novo" (60%).

I sintomi neurologici sono comuni, poiché l'epilessia è presente nell'80-90% dei casi, il ritardo cognitivo nel 50% e disordini dello spettro autistico nel 40%. Tra le patologie neuroanatomiche, i tuber corticali insieme con le anomalie della sostanza bianca determinano la presenza dell'epilessia, le cui scariche critiche sembrano originare all'interno dei tuber corticali, alla loro periferia o in entrambe le sedi.

Tra coloro che sviluppano l'epilessia almeno i 2/3 presentano un esordio delle crisi nel primo anno di vita. Di questi il 30% si presenta con spasmi infantili, ed il 60% almeno svilupperà una epilessia farmacoresistente. Appare chiaro che la presenza di un'epilessia farmacoresistente si associa ad un aggravamento della sintomatologia neuropsichiatrica. Pertanto, dopo la mancata efficacia di due farmaci antiepilettici ai massimi livelli tollerati, la chirurgia dell'epilessia deve essere presa in considerazione.

I pazienti con TSC sono completamente diversi da tutti gli altri possibili candidati alla terapia chirurgica: hanno una patologia geneticamente determinata, lesioni il più delle volte multiple e bilaterali, e frequentemente si associano un ritardo dello sviluppo cognitivo e un disturbo psichiatrico. Tali elementi costituiscono in genere una controindicazione o comunque una prognosi peggiore in tutte le altre eziologie. Inoltre gli spasmi infantili sono stati considerati per molto tempo anch'essi una controindicazione maggiore alla terapia chirurgica.

Ad oggi però la terapia chirurgica dell'epilessia nelle TSC si è dimostrata efficace in quasi il 60% dei casi. Ovviamente la selezione dei pazienti deve essere estremamente accurata e definita sulla base di indagini precise che permettano di circoscrivere la Zona Epilettogena (ZE, la regione corticale da cui nascono le scariche critiche) sulla base delle correlazioni anatomo-elettro-cliniche. Per la insorgenza delle epilessie

in età pediatrica e per la copresenza di disturbi dello spettro autistico e/o psichiatrici, le indagini pre-chirurgiche spesso devono essere effettuate in sedazione, come la Risonanza Magnetica, la PET o la SPECT, mentre altre possono essere del tutto infattibili (Risonanza Magnetica Funzionale).

Recentemente si sono rese disponibili alcune metodiche che non necessitano della piena collaborazione del paziente, come l'HR-EEG e la MEG. Lo studio della localizzazione ed estensione della ZE si basa su varie tappe nell'iter pre-chirurgico, che è necessariamente individualizzato. Nei casi più semplici in cui i dati elettro-clinici sono del tutto concordanti, una chirurgia senza indagini invasive è possibile.

Se persistono dubbi, invece, sulla localizzazione del tubero epilettogeno o sulla partecipazione di aree corticali periferiche rispetto al tubero, sono indispensabili indagini invasive (con elettrodi subdurali o intracerebrali) per un'esatta definizione della ZE e dei suoi rapporti con le aree corticali altamente funzionali. Non raramente i pazienti con ST vengono sottoposti a più interventi chirurgici, per la molteplicità delle lesioni malformative.

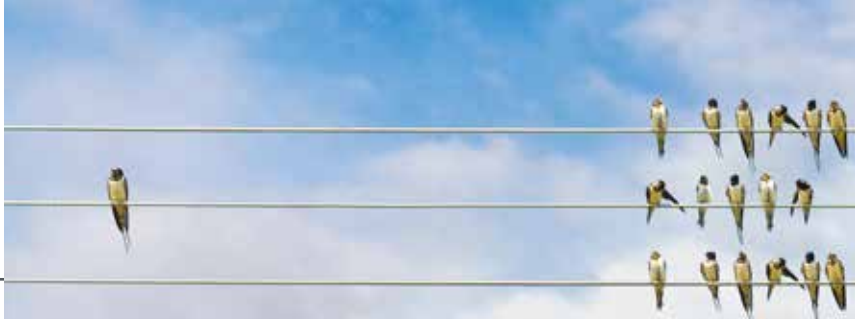
L'intervento chirurgico si svolge in maniera tradizionale, con le adeguate tecniche neurofisiologiche utili sia per il mapping neurofisiologico sia per una valutazione diretta della estensione delle anomalie intercritiche corticali.

Il controllo delle crisi permette la riduzione/sospensione della terapia antiepilettica, un miglioramento delle performance cognitive e spesso anche un miglioramento della patologia psichiatrica associata.

Ovviamente prima viene intrapreso il cammino chirurgico, che resta purtroppo ad oggi sottoutilizzato, migliori saranno i risvolti positivi non solo neurologici, ma anche cognitivi, comportamentali e sociali.

Bibliografia

Ostrowsky-Coste K, et al. Resective surgery in tuberous Sclerosis complex, from Penfield to 2018: A critical review. Rev Neurol (Paris). 2019 Jan 24.



La colangite sclerosante primitiva



Maria Vinci
SC Epatologia e Gastroenterologia ASST Grande Ospedale Metropolitano Niguarda, Milano

Un uomo di 44 anni giunge alla nostra osservazione a maggio 2006 per riscontro, un mese prima, di aumento di transaminasi (ALT 4.5xN), gammaGT (8 xn) e fosfatasi alcalina (1.5xN). Già nel 1998, nel 2001 e nel 2003 erano state documentate analoghe alterazioni non ulteriormente indagate perché rientrate spontaneamente nei limiti. Non riferiva familiarità per malattie croniche di fegato né consumo di alcolici o fumo. Riferiva saltuario prurito agli arti inferiori da anni.

Nella **tabella 1** riportiamo gli esami ematochimici alla prima osservazione. Nella norma i rimanenti esami, in particolare negativi gli autoanticorpi inclusi gli ANCA, i marcatori per i virus C e B dell'epatite e l'HIV. Esclusi Morbo di Wilson, emocromatosi e deficit di alfa1-AT. L'ecoaddome documentava minima dilatazione delle vie biliari intraepatiche di sinistra

Tab. 1 **Esami ematochimici alla prima osservazione**

AST U/L (VN 0-40)	88
ALT U/L (VN 0-45)	189
GammaGT U/L (VN 2-50)	339
Fosfatasi alcalina U/L (VN 35-129)	205
Bilirubina totale mg/dl (VN 0.25-1)	1.5
Bilirubina diretta mg/dl (VN 0.05-0.30)	0.3

con all'interno depositi di colesterina. La Colangiogramma (CMN) escludeva un'ostruzione delle vie biliari ed evidenziava alterazioni biliari suggestive per Colangite Sclerosante Primitiva (CSP), variante intraepatica. Tale diagnosi veniva confermata dalla biopsia epatica. La colonscopia escludeva una concomitante Malattia Infiammatoria Cronica Intestinale (MICI). Si iniziava terapia con acidi biliari (15 mg/Kg).

Nella **figura 1** riportiamo l'andamento di ALT, gammaGT, fosfatasi alcalina e bilirubina nel periodo 2007-2010, durante il quale il paziente riferiva solo modesto e saltuario prurito.

Dal 2010 al 2014 l'andamento clinico era caratterizzato da numerosi episodi di colangite (ittero e febbre) trattati con antibiotici. A febbraio 2014, per il peggioramento del quadro clinico, il paziente veniva sottoposto a trapianto di fegato. Nel primo anno post-trapianto si evidenziava una stenosi dell'anastomosi bilio-digestiva responsabile di ripetute colangiti. A gennaio 2015 il paziente veniva sottoposto a retrapianto. L'esame istologico sul fegato espianato evidenziava una recidiva della CSP.

La diagnosi, ipotizzata in base ai segni clinici e alle alterazioni della funzionalità epatica, viene posta dalla colangiogramma (CMN) e confermata dalla biopsia epatica

Definizione, clinica e storia naturale

La CSP è una malattia epatica cronica caratterizzata dalla presenza di multiple stenosi delle vie biliari secondarie ad infiammazione con conseguente fibrosi. La sua prevalenza in Europa varia tra 1/446.000 e 1/6.170 con un rapporto maschi-femmine di 2:1 e con un picco di incidenza attorno ai 40 anni. La patogenesi è complessa ed ancora non del tutto chiarita; si riconoscono fattori genetici ed ambientali.

La storia naturale è variabile; alcuni pazienti peggiorano rapidamente, altri hanno un decorso lento nell'arco di decenni. Tuttavia, nella maggior parte dei casi la progressione verso cirrosi e sue complicanze è quasi inevitabile. Il trattamento con acidi biliari non sembra in grado di modificarne la storia naturale ed il trapianto di fegato è ad oggi considerato il solo trattamento curativo. Tuttavia il 20-25% dei soggetti trapiantati presenta, a 10 anni, una recidiva di malattia sul graft con necessità di un re-trapianto in quasi la metà di essi. Il 10% dei trapianti nel mondo sono dovuti a CSP. La malattia avanzata e le colangiti ricorrenti indipendentemente dal grado di insufficienza epatica sono le principali indicazioni a trapianto epatico.

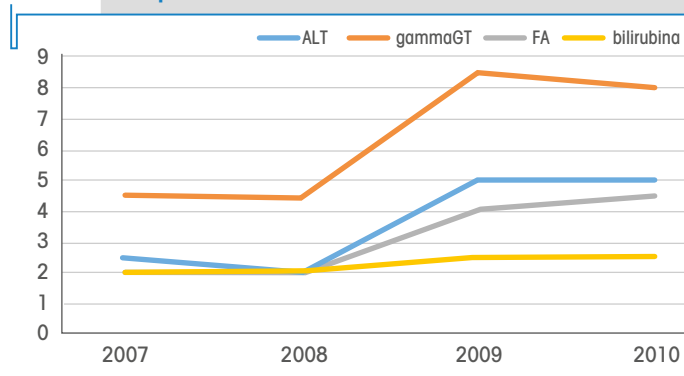
Nella maggior parte dei pazienti con CSP coesiste una MICI, quale Rettocolite Ulcerosa o Morbo di Crohn. Tale associazione rappresenta una delle caratteristiche distintive della CSP.

Pertanto un work-up diagnostico deve essere effettuato in tutti i pazienti con MICI ed enzimi epatici alterati, in particolare gammaGT e fosfatasi alcalina. I pazienti affetti da CSP hanno un rischio aumentato di sviluppare neoplasie primitive delle vie biliari e carcinoma del colon. L'incidenza di colangiocarcinoma è di 1-2% per anno, 400 volte superiore alla popolazione generale. Nei soggetti con CSP è raccomandato lo screening ecografico e/o con risonanza magnetica nucleare e CA-19-9 ogni 12 mesi

Bibliografia

1. Karlsen TH, Folseraas T, Thorburn D, et al. Primary sclerosing cholangitis - a comprehensive review. *J Hepatol* 2017;67(6) 1298-1323.
2. Gossard AA, Gores GJ. Primary Sclerosing Cholangitis What the Gastroenterologist and Hepatologist Needs to Know. *Clin Liver Dis* 2017;21(4):725-737.
3. Molodecky NA, Kareemi H, Parab R, et al. Incidence of Primary Sclerosing Cholangitis: a systematic review and meta-analysis. *Hepatology* 2011;53(5):1590-9.
4. Fosby B, Karlsen TH, Melum E. Recurrence and rejection in liver transplantation for primary sclerosing cholangitis. *World J Gastroenterol* 2012;18(1):1-15.

Fig. 1 Andamento degli enzimi epatici nel periodo 2007-2010



Nei pazienti con MICI ed enzimi epatici alterati va effettuato un work-up diagnostico approfondito

per la diagnosi precoce di colangiocarcinoma. Il rischio di carcinoma del colon è 5 volte maggiore rispetto ai soggetti con MICI ma senza CSP. Una sorveglianza con colonscopia è raccomandata in tutti i pazienti con CSP al momento della diagnosi e nel follow-up.

- La CSP è una malattia idiopatica caratterizzata da infiammazione e fibrosi delle vie biliari che evolve verso la cirrosi e l'insufficienza epatica
- La maggior parte dei pazienti sono maschi e nell'80% dei casi hanno una concomitante MICI
- La diagnosi si basa sul riscontro di alterazione degli indici di colestasi nel sangue e di irregolarità dei dotti biliari alla Colangio RMN
- La CSP si associa ad un aumentato rischio di sviluppare colangiocarcinoma. Una sorveglianza radiologica e sierica con Ca19-9 deve essere effettuata annualmente
- I pazienti con CSP e MICI devono essere sottoposti a colonscopia ogni 1-2 anni.



La sindrome di Smith-Magenis: fenotipo comportamentale e profilo metabolico



Roberta Onesimo¹, Chiara Leoni¹, Francesco Prolì¹, Cristina De Rose¹, Rita De Santis¹, Federico Notaro¹, Eliza Kuczynska¹, Valentina De Clemente², Paolo Mariotti¹, Giuseppe Zampino^{1,2}
¹UOSA Malattie Rare e Difetti Congeniti, Fondazione Policlinico Universitario A Gemelli - IRCCS Roma; ²Università Cattolica del Sacro Cuore - Roma

La sindrome di Smith-Magenis (SMS) è una malattia genetica da delezione del cromosoma 17p11.2, regione che include il gene *RAI1* la cui aploinsufficienza è responsabile della maggior parte delle caratteristiche proprie della condizione.

Il fenotipo distintivo comprende dismorfismi cranio-facciali, obesità, disturbo del sonno e del comportamento. Sono segni costanti la disabilità intellettiva di grado variabile e il disturbo del linguaggio.

di 1:25000, ma si ipotizza una prevalenza pari a 1:15000, con un rapporto maschi e femmine pari a 1:1. Ad oggi sono noti più di 500 pazienti in tutto il mondo (2).

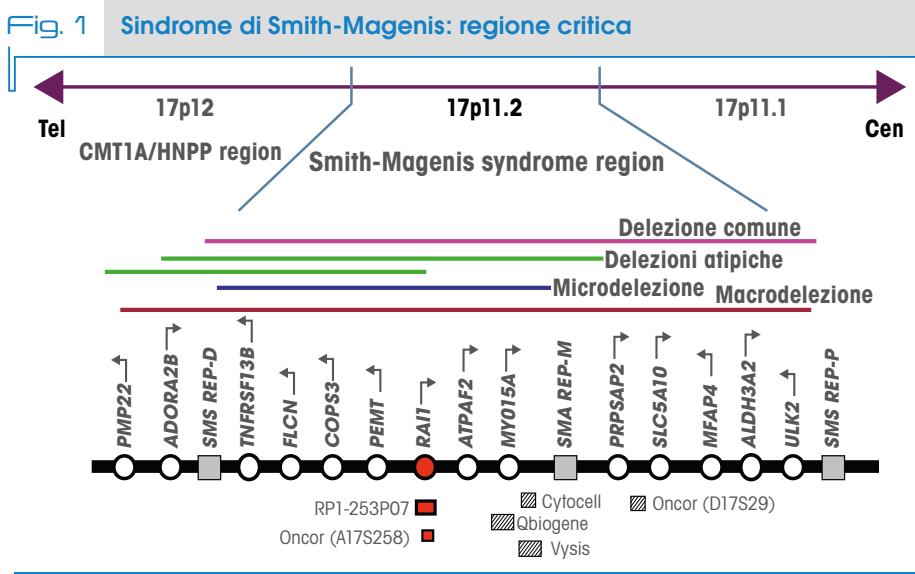
Eziologia

Il 90% dei soggetti affetti da SMS presenta una delezione interstiziale de novo 17p11.2 di circa 3.5-5 Mb. Il restante 10% presenta mutazione del gene *RAI1* (Fig. 1). Questi soggetti presentano solo occasional-

Epidemiologia

La SMS è stata descritta per la prima volta nel 1986 da Anne Smith e Ellen Magenis (1). La prevalenza segnalata è

La SMS è una malattia sporadica da delezione 17p11.2 del gene *RAI1* (90% dei casi) o da mutazione del gene stesso (10%)



mente malformazioni maggiori e bassa statura, sono percentualmente più obesi, ma hanno le stesse caratteristiche comportamentali, di fisionomia, di disturbo del sonno dei soggetti con delezione (Tab. 1). Normalmente tali modificazioni genetiche sono de novo. Se l'analisi cromosomica è normale, il rischio di ricorrenza è basso, intorno all'1%, legato alla possibilità di mosaicismo germinale genitoriale (2). Le analisi comportamentali condotte sul modello murino hanno dimostrato che la perdita pan-neurale di RAI-1 provoca deficit nelle funzioni motorie e nell'apprendimento e un'inadeguata condotta alimentare (3). Oggi si ipotizza che *RAI1* abbia effetti su un network multiplo di geni (CLOCK, BDNF...) la cui espressione variabile influenzerebbe lo spettro fenotipico della SMS (4).

Diagnosi

Nel sospetto clinico di SMS è indicata l'esecuzione della ibridazione fluorescente in situ (FISH) con sonde che includano *RAI1* o array CGH (Fig. 2). Se questi sono negativi ed esiste un forte sospetto deve essere considerato il sequenziamento del gene *RAI1*.

Caratteristiche cliniche

Il fenotipo dei soggetti SMS è riconoscibile grazie a specifiche caratteristiche fisiche, evolutive e comportamentali (Tab. 1). L'aspetto del viso è caratterizzato da una faccia ampia di forma quadrata, brachicefalia, fronte prominente, sinofria, fessure palpebrali rivolte verso l'alto, enoftalmo, radice del naso ampia, ipoplasia del terzo mediale della faccia, micrognatia nell'infanzia che diventa prognatismo in età adulta e bocca con il vermiglio carnoso ed estroflesso del labbro superiore (6) (Fig. 3A-B-C). I dati auxologici sono normali alla nascita. La lunghezza e il peso decelerano gradualmente nella prima infanzia. Nel 20% dei bambini, la circonferenza cranica è inferiore al terzo percentile per l'età. Nell'età adulta è frequente la bassa statura. Le anomalie oculari, tra cui lo strabismo (Fig. 3E), la miopia progressiva, le anomalie dell'iride e/o la microcornea, possono progredire con l'età.

La scoliosi (Fig. 3 D) di grado lieve-moderato è presente in circa il 60% delle persone affette dall'età di 4 anni. La stitichezza è frequentemente riportata (6). È stata segnalata un'aumentata frequenza di

Tab. 1 **Caratteristiche cliniche della sindrome di Smith-Magenis**

Caratteristiche cliniche	Delezione 17p11.2 (%)	Mutazione di RAI1 (%)
Caratteristiche scheletriche/craniofacciali		
Brachicefalia	>90	81.8
Ipoplasia midface	90	72
Faccia squadrata	>80	90.9
Labbro ad arco di cupido	70-90	91.6
Scoliosi	40-70	36.3
Brachidattilia	>80	83.3
Anomalie ORL		
Infezioni ricorrenti	80-90	54.5
Ipoacusia	60-70	10
Voce roca	>80	100
Anomalie oculari		
Miopia	50-60	60
Strabismo	50-80	40
Profilo neurocomportamentale		
Disabilità intellettiva	100	100
Ipotonia	>90	61
Ritardo del linguaggio	90	70
Ritardo motorio	90	70
Disturbo del sonno	>90	100
Etero/autoaggressività	70-90	100
Altre anomalie		
Cardiopatie	30-40	0
Malformazioni renali	15-30	0
Obesità	13	66.7

Il fenotipo distintivo comprende dismorfismi craniofacciali, obesità, disabilità intellettiva, disturbi del sonno, del comportamento e del linguaggio

anomalie dentali, in particolare agenesia dei premolari e taurodontismo. Altre anomalie organiche comprendono difetti cardiaci (40%), renali (30%), convulsioni, ridotti livelli di immunoglobuline e ipoti-

Il disturbo del sonno, legato all'alterato ritmo circadiano della melatonina, interessa la quasi totalità dei pazienti

roidismo. I problemi otorinolaringoiatrici sono comuni. L'otite media si presenta frequentemente. L'iperacusia è riportata nel 78% dei casi (7). Sono comuni le anomalie della laringe, tra cui i polipi, edema o paralisi parziale delle corde vocali, insufficienza velo-faringea.

Sono stati riportati segni clinici di neuropatia periferica in circa il 75% dei pazienti con un aspetto caratteristico delle gambe e dei piedi che è spesso osservato nella malattia di Charcot Marie Tooth. Questo elemento associato all'alterazione del profilo sensoriale e la ridotta sensibilità al dolore giustificerebbe la presenza di anomalie nella marcia (6). Le difficoltà alimentari sono comuni in epoca infantile. L'ipotonia è riportata in quasi tutti i neonati SMS,

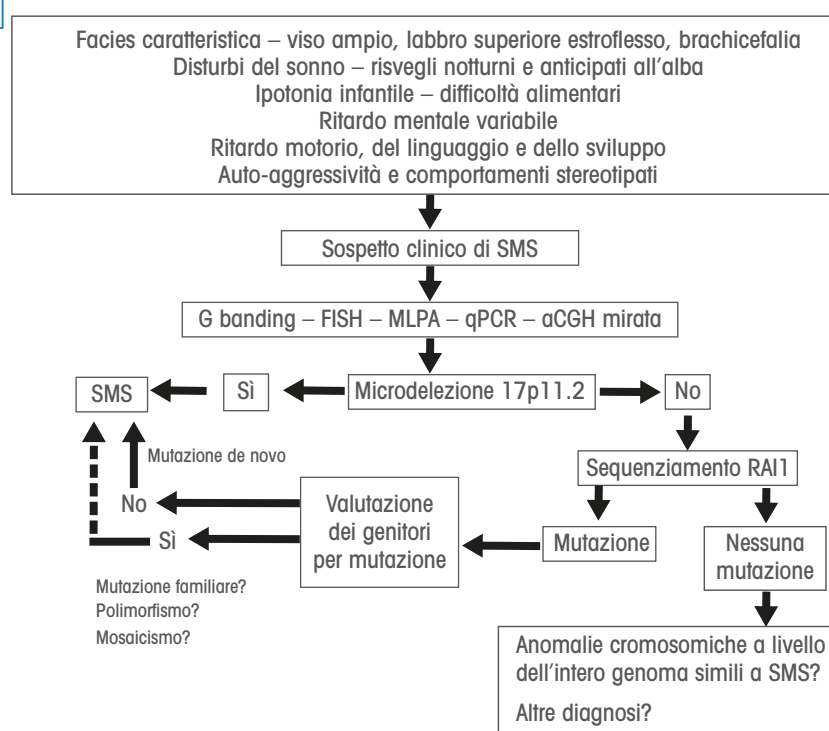
accompagnata da iporiflessia (84%) e letargia generalizzata (floppy infant) (6). La maggioranza dei soggetti mostra una disabilità intellettiva di grado medio-moderato. La valutazione cognitiva non è semplice a causa del disturbo del comportamento e della caduta nelle abilità verbali.

È stato descritto un profilo cognitivo con relative debolezze riguardanti la sequenza di elaborazione e la memoria a breve termine (8). Il fenotipo comportamentale, che comprende stereotipie e comportamenti disadattivi e autolesionisti, è in genere poco riconoscibile prima dei 18 mesi (9); con l'avanzare dell'età si definisce il deficit di attenzione con o senza iperattività associata. In molti bambini possono essere riconosciuti gli aspetti tipici dell'autismo. Il grado di disturbo del sonno rimane un forte predittore del comportamento disadattivo (6-10) e interessa il 65-100% dei soggetti (10), costituendo verosimilmente la principale maniglia diagnostica della sindrome e rappresentando un problema di grande rilievo per il nucleo familiare in quanto la

deprivazione interessa inevitabilmente anche i conviventi.

Il sonno frammentato, con una riduzione del tempo totale di sonno, è stato documentato, grazie alla polisomnografia, nei pazienti con SMS in tutte le fasce di età a partire dall'età di sei mesi (10). Alla base di tale disturbo sembra esserci l'alterazione del ritmo circadiano della melatonina, che risulta invertito: il picco di rilascio si ha nelle ore diurne e il nadir durante la notte (6-10). Un miglioramento della qualità e della quantità di sonno ha un effetto diretto positivo sui comportamenti disadattivi in persone con SMS (11). Poiché la secrezione circadiana della melatonina è controllata dal sistema nervoso simpatico, Leesnyder e collaboratori hanno tentato di

Fig. 2 SMS: algoritmo diagnostico



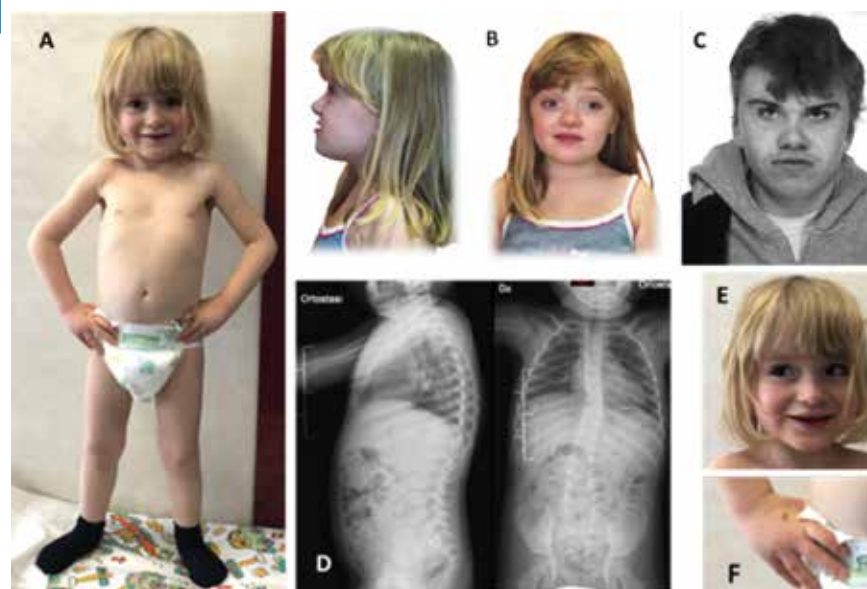
Elsa SH, Sirirajan S, Eur. J Hum Genet 2008

ripristinare il corretto ritmo circadiano attraverso il trattamento combinato con β 1-bloccante (acebutololo 10 mg/kg in una dose singola) nelle ore diurne e melatonina (6 mg) la sera. L'utilizzo dei due farmaci consentirebbe di bloccare la produzione di melatonina endogena durante il giorno (acebutololo) e di incrementarne i livelli ematici notturni grazie alla somministrazione esogena. Tuttavia, questo approccio non ha ottenuto un successo adeguato in tutti gli individui affetti o spesso non per lunghi periodi (10).

Sono stati tentati altri trattamenti: farmaci neurotropi, antipsicotici, ipnotici, antiepilettici, stimolanti e inibitori del reuptake della serotonina, ecc, con risultati non soddisfacenti (12). L'alterazione del ritmo circadiano nella SMS potrebbe anche contribuire alla genesi di disturbi metabolici. A tal proposito è stata studiata l'influenza del gene BDNF, fattore di crescita noto per essere coinvolto nel pathway del metabolismo energetico e dei segnali di sazietà, che risulta down-regolato nell'ipotalamo di modelli murini RAI1 +/-, con conseguente iperfagia, alterata risposta alla sazietà ed obesità.

L'obesità troncale è presente fin dall'età scolare nei bambini con SMS (6). È stato dimostrato che i topi RAI1 +/- alimentati con una dieta ad elevato contenuto di carboidrati o grassi guadagnano peso più velocemente rispetto ai topi wildtype (13). L'ipercolesterolemia è presente in oltre il 50% dei pazienti (14). Sono disponibili insufficienti dati longitudinali per determinare l'aspettativa di vita dei soggetti affetti da SMS; tuttavia, il più anziano individuo con SMS ha vissuto fino all'età di 88 anni (15).

Fig. 3 Peculiarità fenotipiche



A: epoca infantile. B: età scolare. C: età adulta. D: scoliosi, coprostatici. E: strabismo. F: lesioni autoinferte.

In attesa di trattamenti specifici per modificare il funzionamento di *RAI1*, azioni di supporto, presa in carico multidisciplinare e trattamento riabilitativo precoce sono le strategie di cura

Conclusioni e prospettive

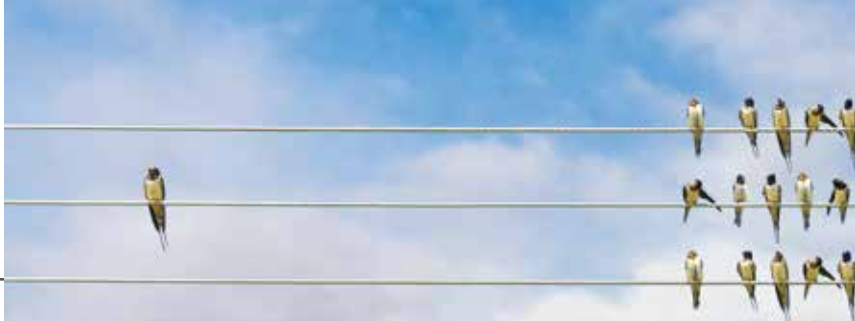
Il disturbo del sonno, del comportamento e la compulsione alimentare rappresentano al tempo stesso "maniglie" diagnostiche e sfide terapeutiche per la SMS.

Al momento non ci sono trattamenti specifici che modifichino il funzionamento di *RAI1*.

L'impostazione di studi clinici controllati in cieco potrebbe consentire l'apertura di nuove frontiere terapeutiche; nel frattempo, il supporto alle famiglie, la presa in carico multidisciplinare e un trattamento riabilitativo precoce restano le uniche strategie di cura.

Bibliografia

1. Smith AC, McGavran L, Robinson J, et al. Interstitial deletion of (17)(p11.2p11.2) in nine patients. *Am J Med Genet.* 1986;24(3):393-414.
2. Elsea SH, Williams SR. Smith-Magenis syndrome: haploinsufficiency of RAI1 results in altered gene regulation in neurological and metabolic pathways. *Expert Rev Mol Med.* 2011 Apr 19;13:e14.
3. Girirajan S, Vlangos CN, Szomju BB, et al. Genotype-phenotype correlation in Smith-Magenis syndrome: evidence that multiple genes in 17p11.2 contribute to the clinical spectrum. *Genet Med.* 2006; 8:417-27.
4. Chen L, Mullegama SV, Alaimo JT, et al. Smith-Magenis syndrome and its circadian influence on development, behavior, and obesity - own experience. *Dev Period Med.* 2015;19(2):149-56.
5. Elsea SH, Girirajan S. Smith-Magenis syndrome. *Eur J Hum Genet.* 2008;16(4):412-21.
6. Smith ACM, Boyd KE, Elsea SH, et al. Smith-Magenis Syndrome. *GeneReviews®* (Internet). Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993-2019. 2001 Oct 22 (updated 2012 Jun 28).
7. Hildenbrand HL, Smith AC. Analysis of the sensory profile in children with smith-magenis syndrome. *Phys Occup Ther Pediatr.* 2012;32:48-65.
8. Arron K, Oliver C, Moss J, et al. The prevalence and phenomenology of self-injurious and aggressive behaviour in genetic syndromes. *J Intellect Disabil Res.* 2011; 55:109-20 10.
9. Martin SC, Wolters PL, Smith AC. Adaptive and maladaptive behavior in children with Smith-Magenis Syndrome. *J Autism Dev Disord.* 2006;36:541-52.
10. Gropman AL, Duncan WC, Smith AC. Neurologic and developmental features of the Smith-Magenis syndrome (del 17p11.2). *Pediatr Neurol.* 2006;34(5):337-50.
11. Poisson A, Nicolas A, Cochat P, et al. Behavioral disturbance and treatment strategies in Smith-Magenis syndrome. *Orphanet J Rare Dis.* 2015;10:111.
12. Laje G, Bernert R, Morse R, et al. Pharmacological treatment of disruptive behavior in Smith-Magenis syndrome. *Am J Med Genet C Semin Med Genet.* 2010; 154C:463-8.
13. Alaimo JT, Hahn NC, Mullegama SV, et al. Dietary regimens modify early onset of obesity in mice haploinsufficient for Rai1. *PLoS One.* 2014;9(8):e105077.
14. Smith AC, Gropman AL, Bailey-Wilson JE, et al. Hypercholesterolemia in children with Smith-Magenis syndrome: del (17) (p11.2p11.2). *Genet Med.* 2002;4:118-25.
15. Arron K, Oliver C, Moss J, et al. The prevalence and phenomenology of self-injurious and aggressive behaviour in genetic syndromes. *J Intellect Disabil Res.* 2011;55:109-20.



Uso *off-label* dei farmaci nelle malattie rare: aspetti normativi e organizzativi



Simone Baldovino^{1,2}, Carlo Massara¹, Valentina Oddone¹, Carmen Cadar¹, Valeria Milone³, Dario Roccatello^{1,2}

¹SCU Nefrologia e Dialisi - CMID Centro di Coordinamento Rete Interregionale per le Malattie Rare del Piemonte e della Valle d'Aosta - Ospedale S. Giovanni Bosco - ASL Città di Torino, ²Dipartimento di Scienze Cliniche e Biologiche, Università di Torino, ³SC Farmacie Ospedaliere ASL Città di Torino - PO San Giovanni Bosco

Le malattie rare presentano una scarsità di opzioni farmacologiche testate per la loro cura proprio a causa della situazione epidemiologica che le caratterizza. Spesso i clinici sono quindi costretti a trattare i pazienti con farmaci *off-label* o fuori indicazione. La prescrizione di farmaci *off-label* deve ottemperare a specifiche normative e richiede la presentazione di un'adeguata documentazione scientifica a supporto, affinché i pazienti possano accedere a questo tipo di trattamenti a carico del Sistema Sanitario Nazionale (SSN).

Definizione

Si definisce *off-label* l'uso di un farmaco in situazioni non indicate nella scheda tecnica, sia nei casi in cui il farmaco venga utilizzato per usi non previsti, sia in quelli in cui venga usato con posologie, per vie di somministrazione, con durate di terapia o in popolazioni differenti da quelle approvate al momento della registrazione e dell'autorizzazione all'immissione in commercio. In Italia la normativa

Spesso i clinici, per la scarsità di farmaci disponibili, sono costretti a trattare i pazienti con farmaci *off-label* o fuori indicazione

relativa all'uso di farmaci *off-label* risale agli anni '90 del '900. In precedenza i medici potevano prescrivere qualsiasi medicinale qualora lo ritenessero utile per il paziente. Nel 1996 la situazione è cambiata in seguito all'approvazione della **legge n. 648** del 23 dicembre, seguita da successive normative nazionali e regionali. Anche l'Ordine dei Medici ha considerato le problematiche connesse all'uso di farmaci *off-label* nel proprio codice deontologico.

Legge n. 648/1996

La legge n. 648 del 23 dicembre 1996 indica come erogabili a totale carico del SSN i farmaci innovativi la cui commercializzazione sia autorizzata in altri Stati ma non sul territorio nazionale, i medicinali non ancora autorizzati ma sottoposti a sperimentazione clinica e quelli impiegati per un'indicazione terapeutica diversa da quella autorizzata. Le condizioni da rispettare per la prescrizione di questi farmaci sono *la mancanza di una valida alternativa terapeutica* e *la loro presenza in un apposito elenco* predisposto e periodicamente aggiornato dalla Commissione Unica del Farmaco, ruolo ad oggi assunto dall'Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA). All'epoca della promulgazione della legge n. 648/1996 l'onere previsto per l'uso di tali farmaci era di 30 miliardi di lire (circa 15 milioni di Euro).

Codice di Deontologia Medica

L'articolo 13 del Codice di Deontologia Medica consente la prescrizione di farmaci, sia per indicazioni non previste dalla scheda tecnica, sia non ancora autorizzati al commercio, purché la loro *efficacia e tollerabilità* sia *scientificamente documentata*. In tali casi occorre che il medico informi il paziente circa i rischi e i benefici attesi della terapia proposta e ne *acquisisca il consenso scritto*. La responsabilità di eventuali effetti avversi ricade sul medico, che è tenuto a monitorarne gli effetti.

Uso di farmaci *off-label* per singoli casi

Nel 1998, in seguito al caso Di Bella, la prescrizione di farmaci *off-label* per "singoli casi" è stata regolamentata dalla **legge n. 94/1998**, che autorizza il medico a impiegare un farmaco *off-label*, sotto la propria responsabilità e previa informazione del paziente e *acquisizione del consenso informato scritto*, nel caso, in base a dati documentabili, si possa supporre che il paziente non possa essere utilmente trattato con farmaci per i quali sia stata approvata quella indicazione terapeutica o quella via o modalità di somministrazione. La legge n. 94/1998 richiede la presenza di un *supporto scientifico* basato su pubblicazioni scientifiche accreditate in campo internazionale e *non riconosce* al paziente *il diritto all'erogazione* dei farmaci prescritti a carico del SSN.

Uso sistematico e diffuso di farmaci *off-label*

La **legge finanziaria per il 2007** (legge n. 296/2006) ha vietato l'uso diffuso e sistematico di farmaci *off-label* presso le strutture del SSN qualora siano disponibili in commercio farmaci con la specifica indicazione terapeutica.

Secondo il chiarimento dato dall'AIFA, obiettivo di questa norma è la prevenzione dell'abuso di farmaci fuori dalle indicazioni terapeutiche a rischio della salute dei cittadini. La successiva **legge Finanziaria per il 2008** (legge n. 244/2007) precisa che "il medico curante *non può prescrivere* per il trattamento di una determinata patologia *un medicinale di cui non è autorizzato il commercio*, quando sul proposto impiego del medicinale non siano disponibili almeno *dati favorevoli di sperimentazioni cliniche di fase seconda*"; questo divieto vale non solo per l'uso sistematico di un far-

Molte Regioni hanno adottato normative meno stringenti per l'uso di farmaci *off-label* anche tramite il ricorso a richieste ad apposite commissioni di valutazione dell'appropriatezza

maco ma anche per l'uso in singoli casi previsto dalla legge n. 94/1998.

Normativa sull'uso *off-label* di farmaci e malattie rare

L'uso dei farmaci *off-label* per le malattie rare sfugge spesso dalle categorie individuate dalla normativa nazionale: numerosi farmaci il cui utilizzo è diffuso nella cura delle malattie rare non sono inseriti negli elenchi previsti dalla legge n. 648/1996 e spesso i dati scientifici a supporto del loro uso si basano su studi su piccoli numeri di pazienti, privi di braccio di controllo o non randomizzati, difficilmente considerabili come sperimentazioni cliniche di fase seconda. Al fine di permettere la cura dei pazienti affetti da malattia rara numerose Regioni hanno quindi adottato delle normative meno stringenti per l'uso di farmaci *off-label* in questi casi eventualmente anche tramite il ricorso a richieste ad apposite commissioni (di valutazione dell'appropriatezza) Regionali o Aziendali.

Conclusioni

L'uso dei farmaci *off-label* rappresenta spesso la sola risorsa terapeutica per la cura di pazienti affetti da malattie rare. Le normative Nazionale e Regionali risultano piuttosto variegata e affrontano sia gli usi diffusi e sistematici, che quelli occasionali e per singoli pazienti dei farmaci fuori indicazione terapeutica.

In tutti i casi occorre comunque che siano presenti:

- una documentazione scientifica a supporto dell'uso *off-label*
- il consenso informato scritto del paziente (o del suo tutore) in cui venga chiaramente specificato che il medico prescrittore ha esaurientemente spiegato i rischi e i benefici del trattamento proposto e ha evidenziato che il farmaco non presenta fra le indicazioni approvate quella per cui viene somministrato nello specifico caso.



Novità in tema di alfa-Mannosidosi



Tommaso Beccari¹, Maria Rachele Ceccarini¹, Bruno Bembì²

¹Dipartimento di Scienze Farmaceutiche, Università degli Studi di Perugia; ²Medico Pediatra e Genetista, Trieste

Aspetti di fisiopatologia

L'alfa-Mannosidosi (MIM 248500) è una malattia da accumulo lisosomiale causata da un deficit dell'enzima alfa-D-mannosidasi lisosomiale (EC 3.2.1.24), che partecipa alla catena di degradazione intralisosomiale delle glicoproteine. La malattia è trasmessa con modalità autosomica recessiva e rientra nel gruppo delle malattie ultra-rare, con una prevalenza di circa 1:500.000-1.000.000 nati vivi/anno (1, 2).

L'alfa-mannosidasi catalizza l'idrolisi dei legami mannosidici alfa(1,2)-, alfa(1-3)-, e alfa(1-6)- presenti negli oligosaccaridi N-linked. Il blocco della degradazione glicoproteica provoca un accumulo intralisosomiale di oligosaccaridi solubili ricchi in mannosio nelle cellule di tutti i tessuti, con conseguente danno tossico e apoptosi (3).

L'alfa-Mannosidosi, dovuta a deficit di alfa-mannosidasi lisosomiale, presenta un'ampia variabilità fenotipica, rappresentando un continuum in termini di gravità

L'enzima è espresso in tutti i tessuti umani dove è presente in due forme isoenzimatiche denominate A e B, entrambe codificate dallo stesso gene MAN2B1 localizzato sul cromosoma 19 (p13.2-q12) che si compone di 24 esoni e codifica una proteina composta da 1011 aminoacidi (4). Sono state descritte mutazioni missenso, non-senso, frameshift, piccole inserzioni, duplicazioni, delezioni, mutazioni introniche di splicing e larghe delezioni.

La maggior parte delle mutazioni sono familiari, anche se 3 mutazioni comprendono circa il 30% dei casi: c.2248C>T (27%), c.1830+1G>C (5%) e

Fig. 1 Dismorfismi facciali e alterazioni scheletriche



c.2426 T>C (3%) (5). Ad oggi non vi è evidenza di una correlazione genotipo-fenotipo, anche all'interno della stessa famiglia (1).

Aspetti clinici

Come altre patologie lisosomiali, anche l'alfa-Mannosidosi presenta un'ampia variabilità fenotipica che varia da forme molto severe, fetoneonatali, a quadri con sintomatologia lieve. Al di

fuori dalle forme ad espressione fetoneonatale, i pazienti sono in genere asintomatici alla nascita e durante il primo anno di vita, manifestando poi il progressivo comparire dei segni e sintomi caratteristici: immunodeficienza, dismorfismi facciali e scheletrici (Fig.1), ipoacusia e sordità, deficit neurologici (atassia e ipotonia muscolare), cognitivi (deficit graduale delle funzioni mentali) e del linguaggio e disturbi psichiatrici (psicosi) (Tab. 1).

Possano essere presenti anche epatosplenomegalia, opacità corneale, miopia metabolica e artrite.

L'immunodeficienza si manifesta con infezioni ricorrenti, specialmente nella prima decade di vita, mentre gli aspetti dismorfici includono una facies con tratti grossolani (fronte prominente, sopracciglia arrotondate, sella nasale piatta, macroglossia, denti distanziati e prognatismo) e anomalie scheletriche (macrocrania, disostosi multipla che varia da leggera a moderata, scoliosi e deformazione dello sterno, artropatia). È comune un lieve strabismo.

Una classificazione recente, indirizzata a fornire una distinzione sulla base della

Spesso i pazienti manifestano dopo il primo anno di vita segni e sintomi caratteristici: sordità, immunodeficienza, anomalie scheletriche, deficit cognitivi e del linguaggio, psicosi

Tab. 1 Alfa-Mannosidosi: segni e sintomi

Clinici generali	
Dismorfismi cranio-facciali	Macrocefalia, tratti grossolani, fronte prominente, sopracciglia arquate, ponte nasale depresso, prognatismo, macroglossia, spazi interdentali ampliati
Anomalie scheletriche	Macrocefalia, disostosi multipla, osteolisi ed osteosclerosi focale, osteonecrosi, osteopenia
Sordità	Trasmissiva/neurosensoriale
Epatosplenomegalia	Da accumulo, senza deficit funzionale; specie nei fenotipi severi (presenza di epatociti vacuolati)
Infezioni ripetute	Otite ricorrente, polmonite, gastroenterite, infezioni urinarie
Complicanze cardiache e renali rare	Insufficienza aortica
Neurologici	
Ritardo dello sviluppo psicomotorio e mentale	
Alterazione della deambulazione e del tono muscolare	Atassia, ipotonia muscolare, in rari casi spasticità
Iidrocefalo comunicante	Può svilupparsi a qualsiasi età
Psichiatrici	
Confusione, ansia, allucinazioni, delirio, depressione	
Oculari	
Ipermetropia, miopia, strabismo, opacità corneali e del cristallino, disco ottico sfocato	
Laboratorio	
Analisi urine	Elevata escrezione di oligosaccaridi urinari
Esame striscio sangue periferico	Massiva presenza di linfociti vacuolati
Conferma diagnostica	
Dosaggio alfa-mannosidasi	Leucociti periferici, fibroblasti, amniociti, villi coriali
Analisi molecolare	Analisi del gene MAN2B1 (singolo gene, pannello genico, studio del genoma)
Complicanze	
Lupus eritematoso	Complicanza frequente

Tab. 2 Diagnosi differenziale

Segni clinici				
	Comuni	Distintivi	Trasmissione	Gene
Mucopolisaccaridosi	Tratti facciali grossolani, disostosi multipla	Contratture articolari, bassa statura	AR/X-linked	Differenti
Sialidosi	Tratti facciali grossolani, disostosi multipla	Fundus: macula rosso ciliegia	ART	NEU1
Mucolipidosi II	Tratti facciali grossolani, disostosi multipla	Bassa statura, ritardo di crescita	AR	GNPTAB
Mucolipidosi III	Tratti facciali grossolani, disostosi multipla	Bassa statura, sviluppo cognitivo normale	AR	GNPTAB
Sialiuria	Tratti facciali grossolani, ipotonia, infezioni respiratorie frequenti	Contratture articolari, convulsioni, anemia microcitica	AD	GNE
Sindrome di Cantù	Tratti facciali grossolani, costole ispessite	Ipertricosi, cardiopatia	AD	ABCC9 KCNJ8

severità clinica, ha identificato 3 fenotipi principali:

- **forma lieve (tipo 1)**, diagnosticata dopo i dieci anni di vita, senza anomalie scheletriche e miopia, con progressione lenta;
 - **forma moderata (tipo 2)**, con diagnosi prima dei dieci anni e presenza di interessamento scheletrico e miopia a progressione lenta;
 - **forma severa (tipo 3)**, presente alla nascita o in epoca prenatale con exitus rapido ed interessamento neurologico e del sistema immunitario.
- La variabilità clinica è significativa a testimonianza dell'esistenza di un continuum fenotipico, similmente ad altre patologie lisosomiali.

Diagnosi

Al di là degli aspetti clinici, che fanno generalmente sospettare di essere in presenza di una malattia da accumulo, nell'ambito del gruppo delle mucopolisaccaridosi o simili (Tab. 2), la conferma diagnostica si basa sulla misura dell'attività enzimatica sui leucociti o fibroblasti, mediante metodi basati su substrati colorimetrici o fluorimetrici.

Alcuni pazienti affetti da alfa-Mannosidasi mantengono un'attività residua del 5-15%, molto probabilmente dovuta ad altra alfa-mannosidasi (l'alfa-mannosidasi presente nell'apparato del Golgi o quella citosolica).

È indicativo, anche se non diagnostico, l'aumento della secrezione urinaria di oligosaccaridi ricchi in mannosio.

L'analisi molecolare, finora eseguita a completamento dell'iter diagnostico, va sostituendo con frequenza sempre maggiore il test biochimico come approccio di prima istanza.

L'analisi prevede la sequenza dei 24 esoni presenti nel gene MAN2B1 e ha permesso ad oggi di identificare 155 varianti da 191 pazienti, che sono state raccolte nel database Amamutdb.no (<http://amamutdb.no>). La maggior parte dei pazienti diagnosticati appartiene al tipo 2.

La diagnosi pre-natale è possibile in presenza di un caso indice in famiglia e può essere eseguita mediante il test biochimico o l'analisi genetica della mutazione familiare su villi coriali o amniociti. In presenza della nascita di un nuovo caso, è essenziale fornire alla famiglia una consulenza genetica appropriata che aiuti a comprendere i tempi e le necessità della malattia.

La conferma diagnostica si basa sull'attività enzimatica sui leucociti o fibroblasti mediante metodi basati su substrati colorimetrici o fluorimetrici

Terapia

La terapia dell'alfa-Mannosidosi è stata per lungo tempo una terapia di supporto, prevalentemente rivolta a prevenire o ritardare le complicanze, che fanno parte della sua storia naturale, e a ottimizzare la qualità di vita dei pazienti.

Elementi cardine erano e sono tutt'ora: il trattamento antibiotico delle infezioni, il posizionamento del drenaggio timpanico, l'utilizzo di apparecchi acustici, la correzione dei deficit visivi, il trattamento delle complicanze ortopediche, l'uso della sedia a rotelle, il trattamento dell'idrocefalo.

Importanti sono anche gli approcci di logopedia ed educativi precoci, per mantenere e sviluppare le capacità sociali, e fisiatrici per migliorare le funzioni articolari e muscolari.

Programmare un follow-up clinico e funzionale annuale, o con frequenza più ravvicinata, è necessario per prevenire e trattare prontamente le complicanze della malattia, che presentano un'evoluzione lenta ed insidiosa specie per le funzioni muscolari e scheletriche. Nessun paziente riesce ad essere completamente autonomo e l'attesa di vita è ridotta.

Terapia Enzimatico Sostitutiva

Fino a poco tempo fa l'unica opzione terapeutica "specificata" per la alfa-Mannosidosi era il trapianto del midollo osseo (6), anche se le esperienze riportate sono limitate, sia nel numero dei pazienti trattati che dei risultati clinici, condizionati dall'entità del coinvolgimento neurologico e dell'apparato scheletrico.

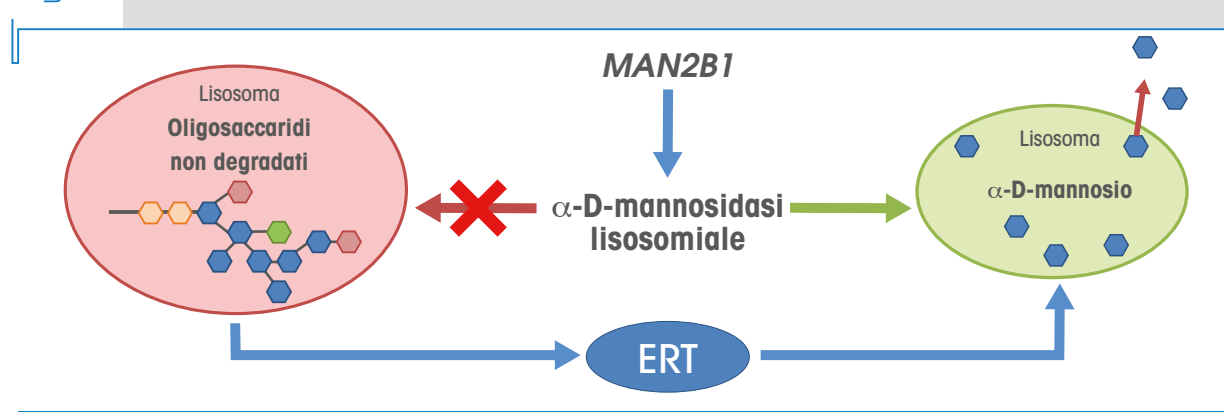
Recentemente è stata messa a punto una terapia enzimatico sostitutiva (Enzyme Replacement Therapy, ERT) anche per la alfa-Mannosidosi (7, 8, 9, 10). Nel gennaio 2018 la European Medicines Agency ha approvato la commercializzazione nell'Unione europea del farmaco velmanase alfa, un enzima ricombinante per la terapia dei pazienti adulti, adolescenti e bambini affetti dalle forme lievi-moderate di alfa-Mannosidosi (Fig.1).

La limitazione è condizionata dall'impossibilità dell'enzima ricombinante di attraversare la barriera emato-encefalica (BBB), similmente a quanto già evidenziato per altre patologie lisosomiali.

Nella ERT per la alfa-Mannosidosi comunque era stata osservata, negli studi preclinici su modello murino, una significativa riduzione degli oligosaccaridi accumulati nel cervello. Uno studio successivo effettuato sui topi knockout per la alfa-mannosidasi, trattati a dosaggi elevati di ERT, dimostrava che l'enzima era in grado di passare la BBB e di entrare nei neuroni. Una possibile spiegazione dell'osservazione potrebbe risiedere nell'attivazione di un meccanismo di endocitosi a dosaggi molto alti di ERT, tale da permettere il passaggio della BBB (11, 12).

Recentemente l'EMA ha approvato velmanase alfa, primo enzima ricombinante per la terapia dei pazienti bambini e adulti affetti da forme lievi-moderate

Fig. 1 Meccanismo d'azione dell'ERT nell'alfa-Mannosidosi



Nel 2013 lo studio di Borgwardt L et al. di fase I-II, che includeva 10 pazienti di età compresa fra 7 e dieci anni trattati per 12 mesi con velmanase alfa, ha dimostrato la sicurezza e l'efficacia della terapia a due diversi dosaggi: 25 e 50 U/Kg (7). L'enzima è stato ben tollerato senza reazioni secondarie significative e ha dimostrato clinicamente il miglioramento delle performances motorie nei pazienti trattati, misurate mediante il 3 Minute Stair Climbing test (3-MSCT), e la progressiva riduzione del livello degli oligosaccaridi liquorali nei 12 mesi di trattamento. Non sono stati riscontrati miglioramenti nella funzione uditiva. Questi risultati sono stati successivamente confermati da uno studio in fase III effettuato su 14 pazienti adulti (8). Più recentemente gli studi di Lund AM et al. (10) e Harmatz P et al. (13) hanno analizzato in maniera comparativa i risultati degli studi registrativi (fasi I/II e III) di velmanase alfa su 33 pazienti (19 pedia-

trici e 14 adulti) con un follow-up di lunga durata, fino a 4 anni (media 29 mesi). Gli *end-point* valutati riguardavano sempre le funzioni motorie e la riduzione biochimica degli oligosaccaridi sierici. I risultati hanno confermato, anche a lungo tempo, il significativo miglioramento dei test motori (3-MSCT e 6-minute walking test, 6-MWT) e della funzionalità respiratoria (FVC) in particolare nei pazienti in età pediatrica, mentre i pazienti adulti mostravano una stabilizzazione funzionale fino a 2 anni dall'inizio del trattamento ed una significativa riduzione degli oligosaccaridi nel siero.

Questi dati confermano le osservazioni già evidenziate per altre malattie lisosomiali di una differenza di risposta terapeutica legata alla precocità dell'intervento e all'età dei pazienti, sottolineando ulteriormente la positività di una diagnosi precoce, da sviluppare anche nel contesto futuro di uno screening neonatale per le malattie lisosomiali.

Bibliografia

1. Malm D, Nilssen O. Alpha-mannosidosis. *Orphanet J Rare Dis.* 2008; 3: 21.
2. Meikle PJ et al. Newborn screening for lysosomal storage disorders: clinical evaluation of a two-tier strategy. *Pediatrics.* 2004; Oct; 114(4): 909-16.
3. Platt FM. Emptying the stores: Lysosomal diseases and therapeutic strategies. *Nat Rev Drug Discov.* 2018;17:133-150.
4. Ceccarini MR, Codini M, Conte C, Patria F, Cataldi S, Bertelli M, Albi E, Beccari T. Alpha-Mannosidosis: Therapeutic Strategies. *Int J Mol Sci.* 2018, 19: pii: E1500.
5. Riise Stensland HM, Frantzen G, Kuokkanen E, Buvang EK, Klenow HB, Heikinheimo P, Malm D, Nilssen Ø. amamutdb.no: A relational database for MAN2B1 allelic variants that compiles genotypes, clinical phenotypes, and biochemical and structural data of mutant MAN2B1 in α -mannosidosis. *Hum Mutat.* 2015; 36: 581-586.
6. Wall DA, Grange DK, Goulding P et al. Bone marrow transplantation for the treatment of α -mannosidosis. *J Pediatr* 1998; 133: 282-285.
7. Borgwardt L, Dali CI, Fogh J, Månsson JE, Olsen KJ, Beck HC, Nielsen KG, Nielsen LH, Olsen SO, Riise Stensland HM, et al. Enzyme replacement therapy for alpha-mannosidosis: 12 months follow-up of a single centre, randomised, multiple dose study. *J Inherit Metab Dis* 2013; 36: 1015-1024.
8. Borgwardt L, Lund AM, Amraoui Y, Andersen O, De Meirleir L, Dolhem P, Campos MG, Guffon N, Héron B, Laroche C, et al. Long-term enzyme replacement therapy with velmanase alfa (human recombinant alpha-mannosidase) slows disease progression in adult patients suffering from alpha-mannosidosis. *Mol Genet Metab.* 2017; 120: s30.
9. Borgwardt L, Guffon N, Amraoui Y, Dali CI, De Meirleir L, Gil-Campos M, Heron B, Geraci S, Ardigò D, Cattaneo F, et al. Efficacy and safety of velmanase alfa in the treatment of patients with alpha-mannosidosis: results from the core and extension phase analysis of a phase III multicentre, double-blind randomized, placebo-controlled trial. *J Inherit Metab Dis.* 2018; 41: 1215-1223.
10. Lund AM, Borgwardt L, Cattaneo F, Ardigò D, Geraci S, Gil-Campos M, De Meirleir L, Laroche C, Dolhem P, Cole D, et al. Comprehensive long-term efficacy and safety of recombinant human alpha-mannosidase (velmanase alfa) treatment in patients with alpha-mannosidosis. *J Inherit Metab Dis.* 2018; 41: 1225-1233.
11. Damme M et al. Chronic enzyme replacement therapy ameliorates neuropathology in alpha-mannosidosis mice. *Ann Clin Transl Neurol.* 2015; 2: 987-1001
12. Stroobants S et al., Long-term enzyme replacement therapy improves neurocognitive functioning and hippocampal synaptic plasticity in immune-tolerant alpha-mannosidosis mice. *Neurobiol Dis.* 2017;106:255-268. doi: 10.1016/j.nbd.2017.07.013. Epub 2017 Jul 15.
13. Harmatz P et al. Enzyme replacement therapy with velmanase alfa (human recombinant alpha-mannosidase): Novel global treatment response model and outcomes in patients with alpha-mannosidosis. *Mol. Gen Met.* 2018; 124: 152-160.



ANNO III - N. 2 GIUGNO 2019
QUADRIMESTRALE DI ATTUALITA' IN MEDICINA

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

editore medpoint

Med Point srl

Via G.B. Giorgini, 16 - Milano

Tel. 02 3343281 - Fax 02 38002105

e-mail 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 Reborà - federica.reborà@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