

anno III - n. 3 ottobre 2019

# MAR

la Rivista

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

## review

Manifestazioni oculari delle  
malattie rare: facomatosi

Transizione dall'età pediatrica all'età  
adulta nella sindrome di Williams

## l'opinione

Giovani e patologie rare:  
strategie di engagement

## il caso clinico

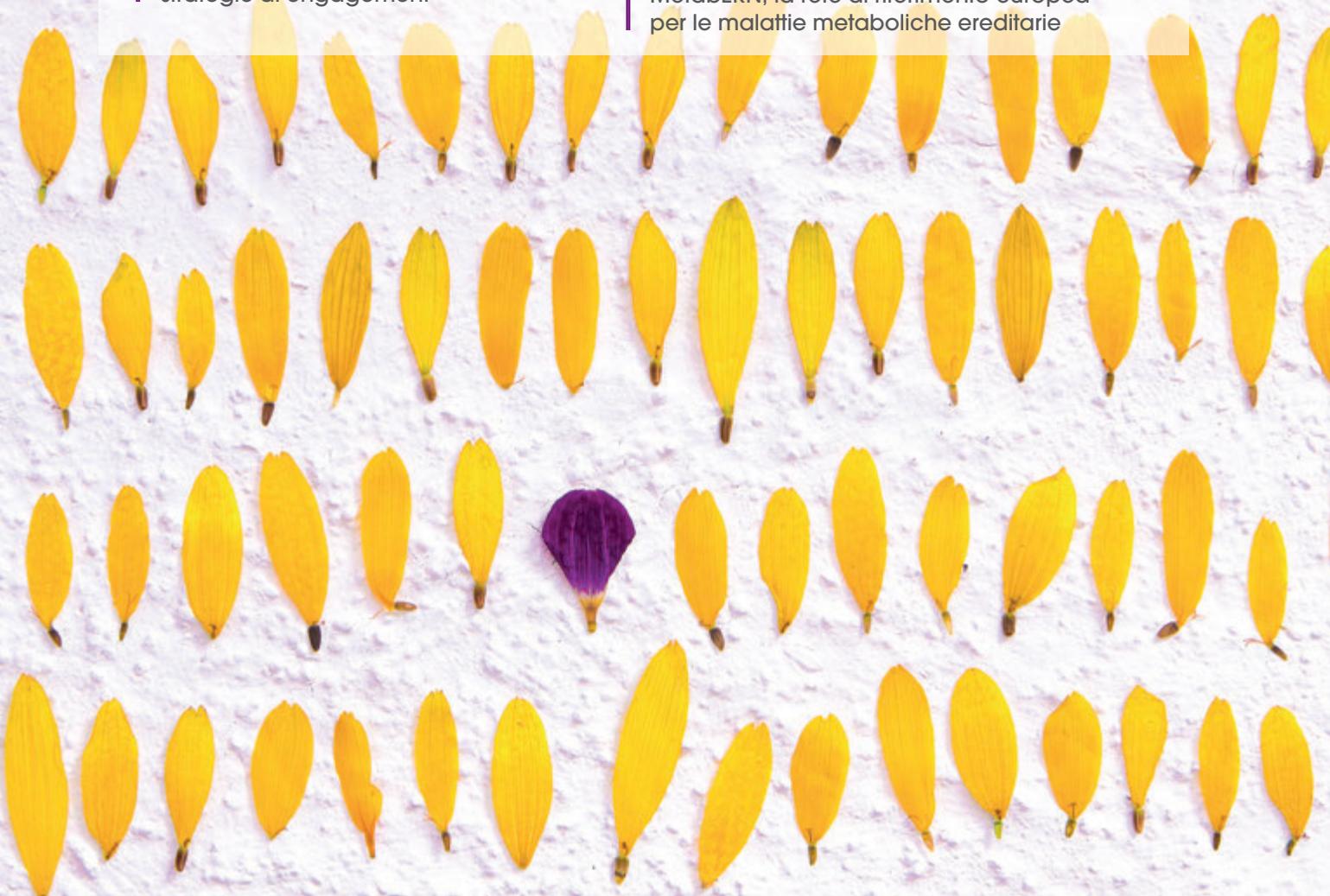
Trapianto polmonare bilaterale  
per linfangioleiomiomatosi

## politica sanitaria

Il costo insostenibile dei farmaci orfani.  
Che fare?

## dalle reti europee

MetabERN, la rete di riferimento europea  
per le malattie metaboliche ereditarie



# 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

Realtà e nuove frontiere per il prossimo futuro *B. Bembi* 5

### review

Manifestazioni oculari delle malattie rare: facomatosi *M. Suzani, M. Coppola* 7

S. di Williams: transizione dall'età pediatrica all'età adulta *R.M. Da Riol, A.M. Spinelli* 11

### l'opinione

Giovani e Malattie Rare: strategie di engagement *S. Ostuzzi* 15

### il caso clinico

Trapianto polmonare bilaterale per linfangioleiomiomatosi *L.C. Morlacchi* 18

Esordio acuto con coma iperammoniemico nei difetti del ciclo dell'urea ad esordio tardivo *R. Parini, S. Gasperini, M. Rigoldi* 21

### pagina dismorfologica

Diagnosi differenziale del bambino con ipoacusia percettiva *C. Provero, A. Selicorni* 26

### ricerca e innovazione

Terapie innovative nell'ipercolesterolemia familiare omozigote *A. Giammanco* 32

### letteratura

La transizione dall'età evolutiva all'età adulta *S. Baldovino, R. Lala, V. Oddone, C. Cadar, M. Cioffi, D. Roccatello* 35

### politica sanitaria

Il costo insostenibile dei farmaci orfani. Che fare? *A. Schieppati* 38

### dalle reti europee

MetabERN, la rete di riferimento europea per le malattie metaboliche ereditarie *M. Scarpa, C.M. Bellettato* 42

### la voce delle associazioni

UNIAMO FIMR *A. Scopinaro* 45

## 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; **Gioacchino 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](mailto: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.



# Realtà e nuove frontiere per il prossimo futuro



**Bruno Bembi**  
Medico Pediatra  
e Genetista, Trieste

**C**hiudiamo il 2019 con un numero "impegnativo", che propone contributi interessanti, spaziando dall'età neonatale a quella adulta in quel continuum che è proprio dell'uomo e delle sue malattie. Transitiamo da un'età all'altra con differenti bisogni e differenti risposte, non sempre omogenee e coerenti. A determinare le risposte che con i nostri interventi diamo alle persone malate nelle diverse età siamo aiutati dal possesso della tecnologia e dalla "cultura medica" degli ambiti in cui operiamo. Questa cultura determina la nostra percezione della malattia e del "paziente", quasi sempre nella sequenza malattia-paziente (persona). E' un ordine che vorremmo invertire, ma farlo è difficile e anche scusabile: pensiamo prima ad affrontare e risolvere il problema (ove possibile) e poi pensiamo alla persona nel suo complesso. Ecco, riuscire a mettere sullo stesso piano persona e malattia può essere l'obiettivo realistico per il decennio che si apre.

Alcuni contributi di questo numero aprono la strada in questa direzione iniziando un lavoro di riflessione sulla transizione dall'età pediatrica, più fragile ma più difesa, a quella adulta, apparentemente più forte, ma per questo più trascurata nei suoi bisogni psico-emotivi. Non si tratta solo di un'opera rivolta a cambiare l'atteggiamento dei singoli operatori verso il malato (qua la risposta è rapida e sentita), quanto di modificare l'attuale filosofia del "sistema salute": compatibilità economica e risposta all'acuzie. Ce la faremo? Il dubbio è forte, quando tutto viene misurato in termini di vantaggio economico la strada più breve è quella di dimostrare che l'umanizzazione delle cure è più vantaggiosa. Certo, non è il primato del valore umano in sé, ma rappresenta pur sempre un passo verso quell'approssimazione all'infinito che è l'essere umani.

Soldi e sanità, connubio imprescindibile! Fa pensare quasi sempre in termini scandalistici, ma la verità è che il progresso tecnologico necessario per scalare la montagna della cura delle malattie, in particolare di quelle rare, costa! Costa molto, tanto da mettere in dubbio che tutto questo possa essere non sostenibile o addirittura in certi aspetti, non etico. Il tema è di attualità già oggi, ma diventerà scottante nel prossimo futuro quando la "gene therapy" farà il suo ingresso attivo sul palcoscenico del mercato farmacologico. Bisognerà trovare altre strade, nuove tecnologie. Un esempio viene dall'applicazione della "green economy" anche nella farmaceutica: è recente la produzione di albumina umana mediante "plant molecular pharming" in Cina, per sopperire alla cronica carenza di questo prezioso derivato delle donazioni di sangue. Gene therapy e nuove tecnologie, sono temi su cui ci ritorneremo in apertura degli "anni Venti" di questo secolo.

Mentre stiamo chiudendo il numero, arriva la notizia che Walter Ricciardi è stato chiamato a dirigere il "Mission board on cancer" della UE, che nell'ambito del prossimo piano "Horizon Europe" dovrà gestire i programmi di ricerca europei. Un augurio da parte nostra ad uno scienziato e collega di assoluto valore scientifico ed alta sensibilità sociale ed umana.

# 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

 **Chiesi**

Rare Diseases 

[www.chiesi.it](http://www.chiesi.it)

0500005571

# Manifestazioni oculari delle malattie rare: facomatosi



**Martina Suzani, Michele Coppola**  
 Reparto di Oculistica, ASST-Monza, Ospedale San Gerardo, Monza

Le facomatosi comprendono patologie che coinvolgono il sistema nervoso, gli occhi e la cute. Il termine è stato usato inizialmente per la neurofibromatosi 1 e 2, la sclerosi tuberosa e la sindrome di Von Hippel-Lindau. Successivamente sono state considerate nel gruppo delle facomatosi anche la sindrome di Sturge-Weber, la sindrome di Wyburn-Mason, l'atassia telangiectasia, l'emangioma cavernoso della retina con interessamento cutaneo e del sistema nervoso centrale, il nevo di Ota (melanosi oculocutanea), la rara sindrome del nevo sebaceo lineare. Queste patologie condividono quasi tutte una trasmissione autosomica dominante con penetranza incompleta e sono accomunate dalla presenza di tumori solitamente benigni a livello di diversi organi. Alcune facomatosi mostrano una correlazione con una maggiore incidenza di tumori maligni.

Di seguito verranno descritte le manifestazioni oculari delle forme più comuni e che più frequentemente si presentano all'oculista.

## Neurofibromatosi 1 (NF1)

La NF1 è una malattia a trasmissione autosomica dominante; il 50% dei casi presentano mutazioni *de novo*.

L'espressione clinica è variabile ed età dipendente. La diagnosi di NF1 si basa sulla presenza di 2 o più criteri tra quelli di seguito elencati:

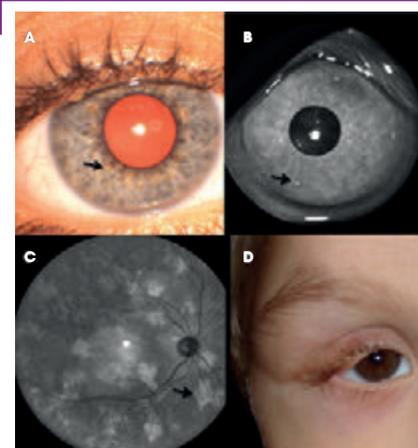
- 6 o più macchie caffelatte di diametro 5 mm nel periodo prepuberale e di diametro 15 mm nel periodo post puberale
- lentigo ascellare o inguinale
- 2 o più neurofibromi o un neurofibroma plessiforme
- glioma delle vie visive
- 2 o più noduli di Lisch
- displasie scheletriche caratteristiche (grande ala dello sfenoide, ossa lunghe)
- un parente di primo grado affetto.

I noduli di Lisch (Fig.1A e B) sono amartomi melanocitici dell'iride di natura benigna, non disturbanti la vista, specifici della NF1. Sono più comuni nei casi familiari rispetto a quelli sporadici, e sono presenti più solitamente nella parte inferiore dell'iride fin dall'infanzia, quindi molto utili per la diagnosi. Le anomalie della corioida, anche se non figurano tra i criteri diagnostici, sono molto diffuse tra i pz con NF1. I noduli della corioida sono facilmente visualizzabili nella maggior parte dei pz con NF1 (80-100%) attraverso foto del fundus realizzate con luce ad infrarosso mediante strumenti

dedicati (Fig. 1C). Raramente la NF1 è associata alla presenza di nevi della corioida, neurilennomi e melanomi; sono inoltre stati descritti tumori vaso-

Le facomatosi coinvolgono sistema nervoso, occhi e cute e sono accomunate dalla presenza di tumori solitamente benigni

Fig. 1 Neurofibromatosi 1

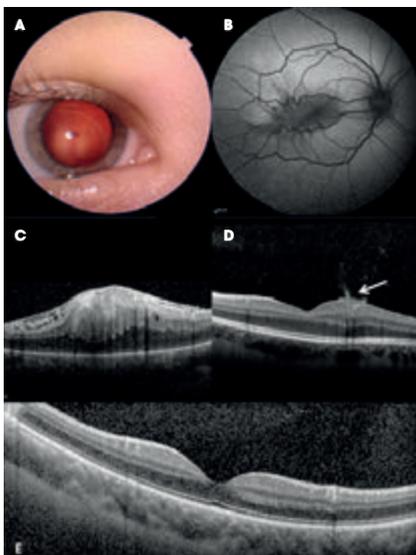


A: noduli di Lisch marroni su iride chiara. B: noduli di Lisch (freccia) visualizzabili alla luce infrarossa. C: lesioni corioideali (freccia) visualizzabili alla luce infrarossa. D: neurofibroma plessiforme palpebrale con ptosi a "S"

proliferativi nella retina periferica. A livello intracranico, i gliomi delle vie ottiche sono le anomalie più diffuse e presentano le caratteristiche degli astrocitomi pilocitici giovanili. I segni e sintomi del glioma sono variabili: alcuni pazienti presentano esoftalmo, importante calo del visus, strabismo, edema o pallore del nervo ottico, mentre, in altri sono molto sfumati; solo il controllo regolare dell'acutezza visiva e del campo visivo manuale permette di identificare i pazienti che meritano una risonanza magnetica

## La cataratta giovanile sottocapsulare è la manifestazione oculare più comune della NF2

**Fig. 2 Neurofibromatosi 2**



A: cataratta sottocapsulare posteriore. B: amartoma combinato della retina; immagine del fundus che mostra vasi tortuosi in corrispondenza dell'amartoma. C: amartoma combinato della retina; foto OCT con membrana epiretinica superficiale e sovvertimento degli strati retinici, tipico dell'amartoma. D: membrana epiretinica con aspetto a fiamma che si estende nel corpo vitreo (freccia). E: immagine OCT che mostra un quadro normale per confronto

dell'encefalo nel sospetto di glioma. L'OCT (Optical Coherence Tomography), una metodica di imaging oftalmico a scansione laser ormai fondamentale per la diagnosi e il follow-up delle patologie retiniche e del nervo ottico, evidenzia un assottigliamento dello strato delle fibre retiniche parapapillari e dello strato delle cellule ganglionari nei pazienti con glioma paragonati ai controlli non affetti. Studi mostrano come i gliomi sintomatici alla presentazione mostrino più spesso la necessità di essere trattati rispetto a quelli asintomatici.

Spostandoci agli annessi orbitari, i neurofibromi nodulari e plessiformi sono caratteristici della NF1. I primi sono solitamente piccoli, solitari o multipli. I neurofibromi plessiformi, composti da cellule di Schwann neoplastiche, si distribuiscono solitamente lungo il percorso del trigemino e possono coinvolgere tempia, palpebra e orbita arrivando a raggiungere dimensioni importanti. La crescita è più veloce nei primi anni di vita e rallenta con l'invecchiamento. Solitamente il neurofibroma plessiforme si presenta prima dei 5 anni di età con ptosi, esoftalmo, edema palpebrale o calo del visus. La ptosi è solitamente asimmetrica, con conformazione ad "S", dovuta al fatto che il neurofibroma si sviluppa maggiormente nella parte laterale della palpebra. La risonanza magnetica dell'orbita ed encefalo permette di stabilire l'estensione della neoformazione.

Il neurofibroma si può associare allo sviluppo di glaucoma. Il glaucoma è infrequente nei pazienti con NF1 (1-2%), ma il rischio di svilupparlo è aumentato rispetto alla popolazione generale. La terapia del neurofibroma plessiforme è chirurgica, ma l'approccio è sempre molto cauto in quanto il tumore è molto vascolarizzato, non

capsulato, e tende a diffondersi negli altri tessuti. A questo va aggiunta la tendenza alla recidiva della neoformazione. La chirurgia è consigliata se si nota un aumento volumetrico del tumore che vada a causare ambliopia nell'infanzia. In tutti gli altri casi si tende a monitorare la crescita del tumore con imaging seriale cercando di posticipare il trattamento chirurgico all'età adulta, quando la crescita dello stesso si blocca. La displasia ossea nella NF1 si manifesta a livello orbitario con l'assottigliamento o l'assenza della grande ala dello sfenoide, presente nell'1-6% dei pazienti con NF1. I pazienti affetti da questa anomalia mostrano un esoftalmo pulsatile.

Il ruolo dell'oculista è fondamentale nella diagnosi della NF1 e per il monitoraggio del glioma e del neurofibroma plessiforme. Tra le neoformazioni descritte, quelli che meritano un trattamento sono i melanomi e i tumori vasoproliferativi.

## Neurofibromatosi 2 (NF2)

La NF2 è una malattia con ereditarietà autosomica dominante dovuta a mutazioni del gene NF2. Le manifestazioni sistemiche comprendono l'aumentata incidenza di tumori quali schwannomi, meningiomi, ependiomi e gliomi. I tumori dell'VIII nervo cranico bilaterali (di solito schwannomi) sono considerati patognomonici della patologia. A livello oculare la manifestazione più comune è la cataratta giovanile sottocapsulare (Fig. 2A), presente nell'80% dei pazienti.

Un altro comune reperto nei pazienti con NF2 sono le membrane epiretinali (MER), membrane avascolari, semitrasparenti che si formano sulla superficie interna della retina a livello dell'interfaccia vitreoretinica. Le MER (Fig. 2D), descritte solitamente negli anziani, si presentano già dall'infanzia

o nelle prime decadi di vita e si pensa che siano congenite. Le MER analizzate nei pazienti con NF2 sono formate da cellule di Muller e astrociti. Le cellule di Muller, di origine gliale, sono elementi strutturali della retina che si ancorano nella sua porzione esterna a livello dei fotorecettori e nella porzione interna a livello dell'interfaccia vitreoretinica. Le mutazioni alla base della NF2 sono responsabili della formazione di cellule di Muller displastiche. Questo porta alla formazione delle membrane epiretينية e degli amartomi combinati della retina e dell'epitelio pigmentato (Fig. 2B e C). Questi ultimi sono neoformazioni benigne della retina nelle quali l'architettura retinica è completamente sovvertita, e sono comuni nei pz con NF2. La diagnosi di membrana epiretينية in giovane età, in particolare nell'infanzia, deve essere prontamente indagata in primo luogo per definire se sia una semplice membrana o un amartoma combinato, che può sembrare una membrana epiretينية molto spessa; devono quindi essere esclusi traumi o malattie infiammatorie a livello retinico che possono aver determinato la formazione della membrana epiretينية. Nel caso in cui l'eziologia non venga chiaramente definita, è compito dell'oculista inviare il paziente dal genetista per escludere la NF2.

La NF2 è correlata anche a tumori che interessano il nervo ottico: sono stati descritti meningiomi e schwannomi intraoculari. In altri casi il nervo ottico viene danneggiato secondariamente (papilledema/atrofia ottica) da meningiomi che si sviluppano lungo le vie ottiche oppure dall'aumento di pressione endocranica legato a meningiomi multipli intracranici.

L'oculista è, inoltre, chiamato a gestire la patologia corneale legata ai tu-

**Tab. 1 Sclerosi tuberosa: criteri diagnostici**

La diagnosi richiede la presenza di 2 criteri maggiori oppure di 1 maggiore e 2 minori

CRITERI MAGGIORI	CRITERI MINORI
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Angiofibromi facciali/placca fibrosa sulla fronte</li> <li>• Fibroma ungueale o periungueale</li> <li>• Placca zigrinata</li> <li>• Amartomi retinici multipli nodulari</li> <li>• Tubero corticale</li> <li>• Nodulo subependimale</li> <li>• Astrocitoma subependimale a cellule giganti</li> <li>• Rabdomioma cardiaco (singolo o multiplo)</li> <li>• Linfangioleiomiomatosi polmonare e/o angiomiolipoma renale</li> <li>• Macchie cutanee ipopigmentate (&gt;3)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Fossette multiple dello smalto dei denti</li> <li>• Polipi rettali amartomatosi</li> <li>• Cisti ossee</li> <li>• Strie radiali della sostanza bianca cerebrale</li> <li>• Fibromi gengivali</li> <li>• Chiazze acromiche sulla retina</li> <li>• Macchie cutanee ipopigmentate tipo "coriandoli"</li> <li>• Cisti renali multiple</li> <li>• Parente di primo grado con diagnosi certa di Sclerosi Tuberosa</li> <li>• Sarcoma della notocorda</li> </ul>

mori dell'VIII nervo cranico, frequenti nei pz con NF2. La presentazione è solitamente secondaria alla presenza di uno schwannoma vestibolare che comporta paresi del VII nervo cranico con deficit alla chiusura palpebrale e conseguente sofferenza corneale ed opacamento corneale (cheratite neuroparalitica). In altri casi, l'escissione di un neurinoma dell'acustico può causare una lesione del V nervo cranico che conduce alla cheratite neurotrofica. La cornea, il tessuto più innervato del corpo umano, perde la sua sensibilità, si riduce l'ammiccamento e si formano ulcere corneali che non guariscono facilmente. Il paziente, che non ha la sensibilità dolorosa per il trauma trigeminale, nota un calo della vista legato all'opacizzazione della cornea e occhio rosso, ma non avverte un dolore commisurato alla gravità del quadro oculare. Il quadro si può aggravare fino alla formazione di una perforazione corneale. I controlli oculistici devono quindi essere frequenti per mettere in atto trattamenti topici e sistemici per prevenire la perforazione corneale. Nei casi in cui il primum movens è un deficit di chiusura delle

La ST è caratterizzata dalla crescita di amartomi a livello cerebrale, renale, oculare, cutaneo e cardiaco

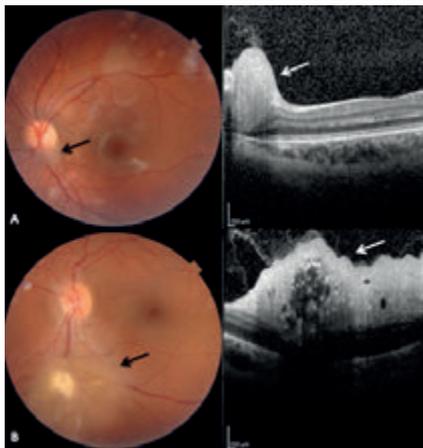
palpebre, si può intervenire anche con la tarsorrafia per evitare il danno corneale permanente.

Il monitoraggio di amartomi/membrane epiretينية e della presenza di danni del nervo ottico e corneali è fondamentale soprattutto per i pazienti con genotipo più severo, in quanto sono quelli che hanno maggiori possibilità di sviluppare complicanze oculari gravi con deficit visivo anche in giovane età.

### Sclerosi tuberosa (ST)

La ST è una malattia autosomica dominante (50% dei casi mutazioni *de novo*) caratterizzata dalla crescita di amartomi a livello cerebrale, renale, oculare, cutaneo e cardiaco. La diagnosi si fonda sulla presenza di segni clinici caratteristici elencati nella **tabella 1**. La diagnosi necessita della presenza di 2 criteri maggiori oppure

**Fig. 3 Sclerosi tuberosa**



A: amartoma retinico traslucido visualizzato nella foto del fundus oculi (sinistra) e all'OCT (destra): all'OCT l'amartoma è omogeneo nella sua struttura. B amartoma retinico calcifico al fundus (sinistra) e all'OCT (destra): sono ben visualizzabili i foci calcifici iperreflettenti in OCT con spazi cistici

uno maggiore e due minori. Gli amartomi astrocittici retinici sono elencati tra i criteri diagnostici maggiori di patologia. Le neoformazioni sono più o meno rilevate sul piano retinico e possono essere traslucide e a margini indefiniti (Fig. 3A), oppure calcifiche giallastre ed opache di aspetto "moriforme" (Fig. 3B). Si ritrovano lungo le arcate vascolari. Gli amartomi traslucidi, presenti in quasi il 70% dei pazienti, possono essere più difficili da rilevare ad un esame non approfondito e possono necessitare di OCT per evidenziarne la presenza. Queste neoformazioni spesso sono stabili negli anni, ma in casi particolari posso-

no crescere ed essudare causando calo del visus.

Tra i criteri diagnostici minori ci sono aree ipopigmentate corioretiniche, molto piccole presenti nella periferia della retina. L'oculista è coinvolto nella diagnosi per valutare la presenza di amartomi retinici e poi annualmente per monitorare la possibile progressione delle lesioni e trattarle.

### Sindrome di von Hippel Lindau

La malattia è caratterizzata dalla presenza di tumori benigni o maligni a livello del sistema nervoso centrale e degli organi parenchimali, come il rene, surrene e il pancreas.

A livello retinico si rilevano gli emangioblastomi, tumori vascolari che possono essere anche la prima manifestazione di patologia. Sono localizzati sia nella porzione della retina centrale vicina al nervo ottico, così come nella periferia retinica, e possono variare da piccole alterazioni vascolari a neoformazioni di grandi dimensioni (Fig. 4). Questi pazienti si rivolgono all'oculista per calo della vista legato alle complicanze essudative del tumore oculare, in quanto l'essudazione può coinvolgere non solo il tessuto retinico circostante l'emangioblastoma, ma anche la regione centrale della retina (macula). Al contrario degli altri amartomi descritti per le altre patologie che non necessitano quasi mai di trattamenti, l'emangioblastoma deve es-

**Fig. 4 S. di von Hippel Lindau**



Emangioblastoma retinico

sere trattato con laser, crioterapia o terapia fotodinamica, perché causa un'importante alterazione delle strutture retiniche e, in casi estremi, il distacco essudativo della retina. L'oculista, una volta identificato l'emangioblastoma in un nuovo paziente, ha un ruolo fondamentale nell'indirizzarlo a svolgere le indagini sistemiche per escludere la malattia di VHL. Dalla trattazione è quindi evidente come l'oculista abbia un ruolo fondamentale non solo nella diagnosi delle facomatosi, ma anche nel monitoraggio di segni oculari che possano indicare la presenza e/o progressione di patologie oculari o intracraniche che devono essere gestite in maniera multidisciplinare.

### Ringraziamenti

Si ringraziano il Dr Pietro Airaghi e la Dr.ssa Alessandra Lazzarotti per il contributo.

### Bibliografia

1. Shields C, Shields J. Phakomatoses in Retina (Ryan) V edition.
2. Kinori M, Hodgson N, Lasky Zeid J. Ophthalmic manifestations in Neurofibromatosis type 1, Surv Ophthalmol 63(2018) 518-33.
3. Sahinoglu-Keskek N, Altan-Yaycioglu R, Canan H. Measurements of Retinal NerveFiber Thickness and Ganglion Cell Complex in Neurofibromatosis Type 1, with and Without Optic Pathway Gliomas: A Case Series. Curr eye Res 43(3) 2018 424-7.
4. Waisberg V, Carneiro Rodriguez LO. Spectral-Domain Optical Coherence Tomography Findings in Neurofibromatosis Type 2. IOVS 57(2016) OCT262-67.
5. Painter SL, Sipkova, Emmanouil B. Neurofibromatosis Type 2-Related Eye Disease Correlated With Genetic Severity Type. J Neuroophthalmol 2019 39(1):44-4.
6. Sisk RA, Berrocal AM, Scheffer AC. Epiretinal membranes indicates a severe phenotype in neurofibromatosis type 2. Retina 30(4 Suppl) 2010 s51-8.
7. Hodgson N, Kinori M. Ophthalmic manifestations of tuberous sclerosis: a review Clin Exp Ophthalmol 45(2017) 81-6.
8. Cruess AF, Sharma S. Tuberous sclerosis and the eye Retina (Ryan) V edition.

# S. di Williams: transizione dall'età pediatrica all'età adulta



**Rosalia Maria Da Riol, Alessandro Mauro Spinelli**

Centro di Coordinamento Regionale per le Malattie Rare del Friuli Venezia Giulia, Azienda Sanitaria Universitaria Integrata di Udine

Negli ultimi decenni i progressi in ambito diagnostico-terapeutico hanno cambiato radicalmente la gestione, la qualità e l'aspettativa di vita di molte persone affette da malattie rare (MR) determinando un aumento della prevalenza di queste patologie in età adulta e una crescente necessità di Transitional Care (TC), intesa come "un passaggio programmato e finalizzato da un sistema di cure centrato sul bambino a uno orientato sull'adulto" (*Society for Adolescent Medicine*). A tutt'oggi questo passaggio è ostacolato da vari fattori tra cui spiccano la difficoltà di gestione multisistemica e interdisciplinare delle patologie croniche da parte del medico dell'adulto e la discontinuità tra l'approccio clinico olistico dell'infanzia e quello più settoriale dell'età adulta. Eccezion fatta per rari casi, nell'ambito delle MR e ultrarare, la TC rimane ancora una sfida soprattutto se si tiene conto dell'estrema eterogeneità e complessità dei bisogni assistenziali dei malati rari.

## Sindrome di Williams

La sindrome di Williams (SW) è una patologia cronica multisistemica

rara (1 su 7500-10000), dovuta a una microdelezione della regione q11.23 del cromosoma 7 e caratterizzata, pur nell'espressività variabile della condizione, da uno specifico profilo neurocognitivo e comportamentale, alterazioni cardiovascolari (prevalente la stenosi sovraortica, SSA) e una facies tipica. La complessità dell'approccio multisistemico e interdisciplinare, la conseguente necessità di coordinamento tra servizi sanitari, ospedalieri e territoriali e di un management condiviso del graduale deterioramento delle condizioni neurocognitive, rende la SW un possibile modello nell'ambito della pianificazione di percorsi di presa in carico e di TC.

## Evoluzione del quadro clinico

Come in ogni condizione congenita e cronica, anche nella SW l'assistenza e i bisogni di salute evolvono nel corso del tempo seguendo la storia naturale. Mentre per l'età pediatrica le linee guida stilate dall'American Academy of Pediatrics rappresentano un modello di follow up adottato a livello internazionale, per l'età adulta si contano almeno tre diverse

proposte (*Cherniske EM 2004; Pober BR 2007; Bedeschi MF 2011*), oltre a una pluralità di raccomandazioni a carattere nazionale: "Protocole National de Diagnostic et de Soins" in Francia, "Protocolo de seguimiento en el síndrome de Williams" in Spagna, Linee guida del progetto europeo DYSCERNE nel Regno Unito, "Health Watch Table for Williams Syndrome" in Canada. Inoltre, a tutt'oggi, non sono emerse correlazioni tra genotipo e fenotipo che consentano di stratificare i rischi e di offrire sorveglianza e terapie personalizzate. Di conseguenza il programma di presa in carico a lungo termine resta in linea di principio uguale per tutte le persone con SW ed è esperienza comune che l'assistenza al paziente adulto sia meno sistematica e più

Il programma di presa in carico è uguale per tutte le persone con SW, ad oggi l'assistenza all'adulto risulta più frammentaria rispetto al bambino

Tab. 1 **Problemi più comuni nel follow-up della sindrome di Williams nelle diverse età della vita**

<b>Ambito</b>	<b>Età pediatrica</b>	<b>Età adulta (e post-puberale)</b>
Cardiovascolare	Stenosi aortica sopravvalvolare (50-70%) Stenosi polmonare (15-40%) periferica o valvolare	Stenosi aortica sopravvalvolare (frequenza invariata) e polmonare valvolare (frequenza minore) Ipertensione arteriosa sistemica (fino al 50%, frequenza crescente con l'età) Prolasso mitralico (10-30%) Degenerazione mixomatosa della valvola aortica o mitralica (15-20%) Stenosi arteriose
Neuropsicomotorio	Ritardo delle acquisizioni psicomotorie (95%) Ipotonia centrale (40-80%) Disturbi del sonno ADHD (70%), impulsività Comportamento caratteristico (apparente ipersocialità)	Disabilità intellettiva (75%) o funzionamento cognitivo borderline (20%) Ipertononia periferica, iperreflessia (50-85%) Instabilità posturale, tremore Disturbi del sonno, roncopia ostruttiva Breve span di attenzione Comportamento caratteristico Disturbo d'ansia generalizzato (20-90%), fobie specifiche (35-50%) Disturbo ossessivo-compulsivo Depressione maggiore (15%)
Endocrino-metabolico	Scarsa crescita Ipercalcemia (<15%) Ipotiroidismo subclinico Pubertà precoce centrale (10-20% delle femmine), anticipo puberale (50% in entrambi i sessi)	Bassa statura Alterata tolleranza glucidica (50% di cui 50-75% con eccesso ponderale) Diabete mellito Sedentarietà Segni di senescenza precoce (incanutimento, rugosità e lassità della cute)
Gastrointestinale e odontostomatologico	Dolore addominale funzionale Stipsi cronica (40-50%) Difficoltà di alimentazione (pattern motori orali inefficienti, avversione alla trama del cibo) (70%) Anomalie della morfologia degli elementi dentali e dell'occlusione (>80%)	Dolore addominale funzionale Stipsi cronica Prolasso rettale Malattia diverticolare (10%) Reflusso gastroesofageo (25%) Ernie inguinali e ombelicali (20-30%) Complicanze da scarsa igiene dentale (carie, patologia gengivale) Anomalie occlusali non trattate
Organi di senso	Iperacusia (>85%), con marcata intolleranza ai rumori Otiite media cronica con effusione (fino a 60%) Strabismo, difetti refrattivi (40%)	Iperacusia, ma con miglior tolleranza al rumore Ipoacusia neurosensoriale (grado lieve-moderato, alte frequenze) Strabismo e difetti refrattivi (60%)
Nefrourologico	Anomalie congenite dei reni e delle vie urinarie (CAKUT) (10-20%) Enuresi (50%)	CAKUT Diverticoli vescicali Nefrocalinosi (<5%) Possibile aumentata incidenza di infezioni ricorrenti delle vie urinarie (30%) e incontinenza urinaria nel sesso femminile
Muscolo-scheletrico	Sinostosi radioulnare (5-25%) Iperlassità articolare (90%)	Sinostosi radioulnare Contratture articolari (40-50%) Scoliosi; cifosi e lordosi patologiche (20-40%) Osteopenia o osteoporosi (50%) (F=M) Lipedema arti inferiori

## E' necessaria una maggiore integrazione tra centri di riferimento e pediatri di famiglia con le strutture per l'adulto per facilitare la transizione

frammentaria di quella del bambino. Tra i problemi di salute riscontrati in età pediatrica, che si protraggono anche nell'età adulta e impongono uno stretto follow up clinico-strumentale (Tab.1), la SSA è l'esempio emblematico. Infatti mentre la moderna cardiocirurgia porta a eccellenti risultati nel breve termine, su un orizzonte temporale più lungo può verificarsi una progressione di malattia candidabile al reintervento.

Tra le alterazioni endocrino-metaboliche tipiche dell'età adulta va invece messa in risalto l'alterata tolleranza glucidica che spesso concomita con un eccesso ponderale, incrementando il rischio metabolico. Anche osteopenia e osteoporosi sono più frequenti di quanto atteso nella popolazione generale, oltre a coinvolgere i due sessi in egual misura. Comune è il dolore addominale correlato a varie possibili diagnosi, tra le quali la malattia diverticolare occupa un posto di rilievo per le potenziali complicanze chirurgiche e per il rischio anestesilogico. Si profila quindi per i pazienti con SW un maggior bisogno di ospedalizzazione a causa di complicanze mediche o necessità di interventi chirurgici rispetto alla popolazione generale della stessa fascia di età. Sempre molto frequenti rimangono i problemi della sfera neuropsichiatrica e del sonno, che di frequente hanno comprensibili ricadute sul benessere familiare e che possono essere difficili da gestire con gli ap-

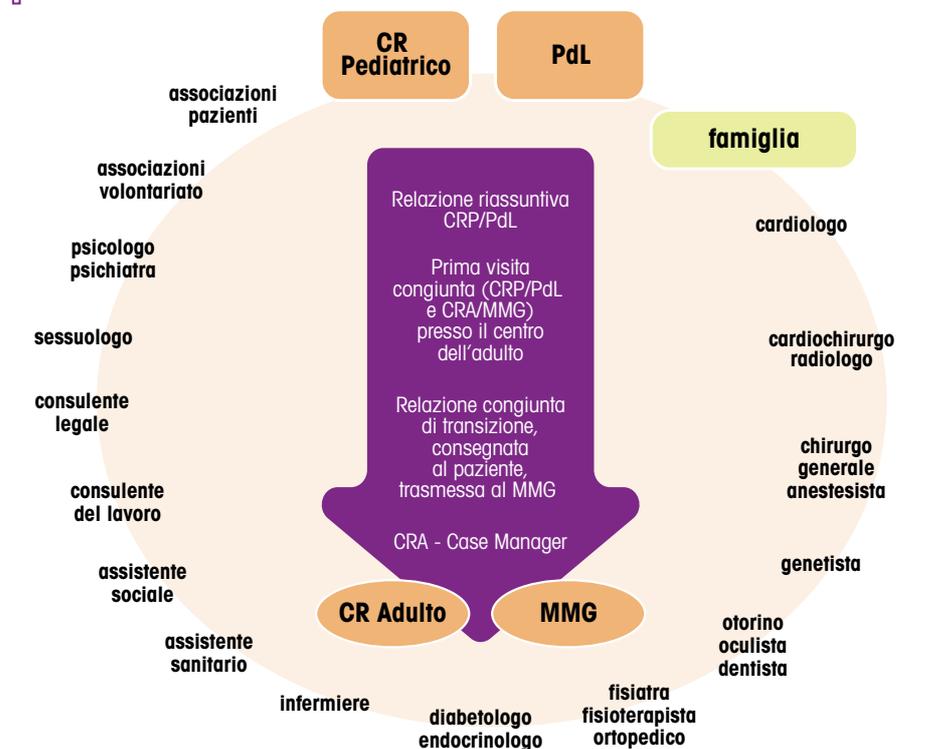
procci usuali. Un'eccezione è costituita dalla componente di iperattività dell'ADHD, che sembra invece declinare in età adulta. La scarsa familiarità con la SW degli psichiatri dell'adulto, che lavorano fuori dai centri specializzati per MR, spesso comporta risposte diagnostico-terapeutiche non risolutive ai bisogni specifici di questi pazienti.

### Il percorso di TC

In linea con la normativa europea e nazionale per le MR, con il Piano Nazionale MR 2013-16 e in accordo con le principali Società Scientifiche, la persona affetta da SW che "transita" gradualmente dalla rete pediatrica a quella della Medicina dell'Adulto

dovrebbe trovare in quest'ultima un modello organizzativo multidisciplinare e olistico compatibile con quello dell'età dello sviluppo, strutturato con Centri di Riferimento (CR), Presidi territoriali e Medico di Medicina Generale (MMG). Il CR pediatrico e il Pediatra di famiglia dovrebbero integrarsi con le strutture proprie dell'età adulta mantenendo il ruolo di consulenti istituzionali al fine di facilitare la presa in carico del paziente e di garantire una corretta impostazione e prosecuzione dei protocolli di follow-up diagnostico terapeutico in atto. In questo modo essi assicurano un punto di riferimento unico, per il paziente e la sua famiglia, fino al completamento della transizione.

Fig. 1 **Sindrome di Williams: diagramma del percorso di Transitional Care**



## La TC richiede un'attività di formazione continua per gli operatori coinvolti nonché una regolare attività di audit

All'interno del CR dell'adulto viene individuato lo specialista dell'adulto (Case Manager), che si fa carico, di contattare e coordinare gli altri eventuali specialisti da coinvolgere nella gestione del paziente e di raccordarsi con il MMG e altre figure professionali presenti sul territorio.

Strumenti informatici, quali la cartella informatica personalizzata e la consulenza on-line, dovrebbero facilitare il confronto tra i vari professionisti. La definizione di un target cronologico per la TC (16-18 anni) è utile sia per i giovani pazienti sia per il personale che coordina le tappe del processo, ma deve essere comunque mantenuta un'estrema flessibilità e gradualità, in considerazione delle necessità e delle abilità del singolo caso e della famiglia.

La TC deve rispondere in modo strutturato anche al bisogno d'inserimento lavorativo, di supporto all'autonomia abitativa, d'informazione e di sostegno rispetto a specifici percorsi legali e amministrativi (protezione giuridica, il "dopo di noi" ecc.). Inoltre la sfera dell'affettività, sessualità e salute riproduttiva va considerata e tutelata in tutti i suoi molteplici e delicati aspetti, valutando la reale accessibilità ai servizi sanitari dedicati a quest'ambito e programmando interventi mirati di sostegno e di counseling per le persone affette da SW e le loro famiglie.

La TC richiede l'inserimento nel team multidisciplinare dedicato (Fig.1) di nuove figure professionali (sessuologo, ginecologo, consulente legale e del lavoro ecc.) con competenze specifiche nell'ambito della disabilità.

Al riguardo risulta essenziale un'attività di formazione continua per gli operatori socio-sanitari coinvolti nella transizione nonché una regolare attività di audit. In letteratura alcune

esperienze di feedback dei pazienti riguardanti il grado di soddisfazione dell'esperienza di TC si sono rivelate utili alla successiva programmazione.

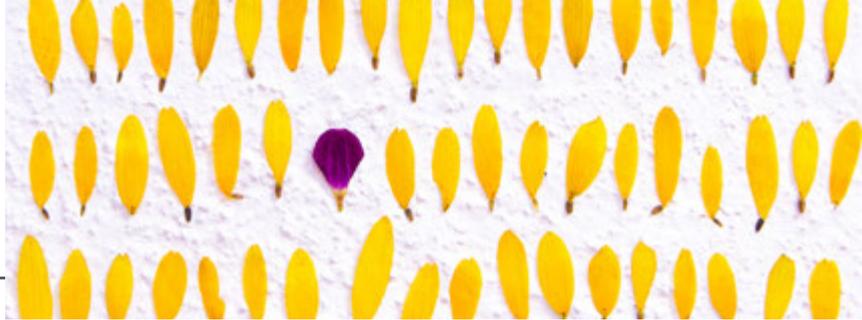
## Conclusioni

La Transitional Care è importante al fine di garantire la continuità della presa in carico e l'appropriatezza delle cure, minimizzando lo stress emotivo di pazienti e famigliari; inoltre, aumentando la compliance terapeutica e diminuendo il tasso di complianze, riduce il costo economico e sociale delle cure a lungo termine.

Si auspica quindi che, anche in tempi di ristrettezze finanziarie, rimanga alta l'attenzione verso interventi di salute pubblica mirati alla strutturazione e gestione di percorsi di Transitional Care per la Sindrome di Williams e altre malattie rare croniche e disabilitanti, nella consapevolezza che "tutelare lo stato di salute della popolazione migliorando le performance del sistema può portare a una maggiore sostenibilità e crescita economica in futuro" (Novelli G. 2016).

## Bibliografia

1. Blum R, Garell D, Hodgman C, et al. Transition from child centred to adult health-care systems for adolescents with chronic conditions. A position paper of the Society for Adolescent Medicine. *J Adolesc Health* 1993;14:570-6.
2. American Academy of Paediatrics, American Academy of Family Physicians, American College of Physicians; Transitions Clinical Report Authoring Group, Cooley WC, Sagerman PJ. Supporting the health care transition from adolescence to adulthood in the medical home. *Paediatrics* 2011;128:182-200.
3. Committee on Genetics, American Academy of Pediatrics: Health care supervision for children with Williams syndrome. *Pediatrics*. 2001;107(5):1192-204.
4. Pober BR. Williams-Beuren syndrome. *N Engl J Med*. 2010;362(3):239-52.
5. Van Lierde A, Menni F, Bedeschi MF, et al. Healthcare transition in patients with rare genetic disorders with and without developmental disability: neurofibromatosis 1 and Williams-Beuren syndrome. *Am J Med Genet A*. 2013;161A(7):1666-74.
6. Del Campo Casanelles M, Pérez Jurado LA. Protocolo de seguimiento en el síndrome de Williams. *Protoc Diagn Iter Pediatr*. 2010;1:116-12.
7. Martens MA, Pober BR. The proceedings of the 15<sup>th</sup> Professional Conference on Williams Syndrome. *Am J Med Genet A*. 2017; 173(5): 1159-1171.
8. Dwyer-Matzky K, Blatt A, Asselin BL, et al. Lack of preparedness for paediatric to adult-oriented healthcare transition in hospitalized adolescents and young adults. *Acad Pediatr* 2018;18:102-10.
9. Morales JT. Complexities in transitioning a child with a rare disorder. *Expert Opinion (Editorial)* Aug 2015;1097-1100.
10. Betz CL, Smith K, Macias K. Testing the transition preparation training program: a randomized controlled trial. *Int J Child Adolesc health* 2010;3:595-607.



# Giovani e patologie rare: quali strategie di engagement?



**Silvia Ostuzzi**

Freelance Project Manager per il non-profit, collabora con ALOMAR Associazione Lombarda Malati Reumatici dal 2014

*Non più bambini, non ancora adulti: lo spazio di realtà popolato dai giovani che vivono grandi sfide legate alla propria salute appare spesso come uno spazio di realtà non pensato.*

*Una sfida importante per le associazioni di pazienti - e per la società - sta nel promuovere un autentico coinvolgimento attivo delle generazioni più giovani nei propri percorsi di salute. Fondativo in tal senso appare il costrutto di engagement, inteso come «funzione della capacità, della volontà della scelta graduale delle persone di assumere un ruolo proattivo nella gestione della propria salute» (1). Ma come attuare strategie volte a favorire processi partecipativi di inclusione sociale e di cittadinanza attiva per i giovani che (con)vivono con una malattia rara? Il primo fondamentale passaggio è quello di riconoscerli come massimi esperti della loro condizione. L'etimo stesso della parola esperienza può guidare questa riflessione, nella misura in cui dice di un expèrtus: colui/colei «che ha cognizione di checchessia per esperienza avutane o fatta, ed altresì che ha provato o sperimentato. Pratico, perito: ma si usa anche semplicemente per Consapevole» (2). Experts by experience: i maggiori esperti di cosa significhi essere giovani e vivere con una patologia rara sono proprio i ragazzi e le ragazze che affrontano questa condizione. La sfida sta nel trasformare questa esperienza in competenza credendo nella leadership dei più giovani, sostenendola come ri-*

*sorsa per produrre azioni di advocacy partecipate ed efficaci.*

*«Adolescents are unique. They need quality services that recognize this», recita una campagna della World Health Organization (3): l'invito è quello di rendere i servizi di cura e presa in carico adolescent friendly, in grado cioè di favorire il diritto dei più giovani a prendere decisioni consapevoli circa la propria salute, interrogandosi circa istanze legate alla privacy, al rapporto con i genitori, alla necessità di trattare ragazzi e ragazze come giovani adulti e non come bambini.*

**Poiché gli adolescenti sono unici e necessitano di servizi di qualità che lo riconoscano è fondamentale rendere i servizi di cura e presa in carico adolescent-friendly**

*Per farlo è necessario indagare - attraverso surveys, interviste e focus groups - bisogni e desideri dei giovani che vivono questa sfida, mappando ostacoli e necessità dovute alla patologia che toccano diverse sfere e che in questa fase del ciclo di vita richiedono scelte importanti: pensiamo allo studio e la formazione, al lavoro, alle relazioni tra pari e a quelle affettive e intime fino alla scelta di formare una famiglia. Pensiamo alla capacità di gestire in modo responsabile e compliant la pro-*



# MR

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](http://www.malattierare.eu)

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

pria terapia farmacologica. Impostare strategie di engagement significa dunque in primis conoscere e comprendere gli unmet needs e i sogni, le paure comuni alla popolazione più giovane investendo sui punti di contatto come risorsa per produrre empowerment e come bussola per orientare i servizi. L'engagement dei più giovani si costruisce anche attraverso esperienze di condivisione e crescita: alcune best practices ispirative comprendono esperienze di peer-to-peer coaching, in cui promuovere lo scambio tra pari, summer camps come opportunità di condivisione informale aperta anche ad amici e familiari e in grado di offrire uno spazio di svago che preveda momenti formativi dedicati a temi rilevanti per la gestione della patologia; e ancora sportelli di counselling psi-

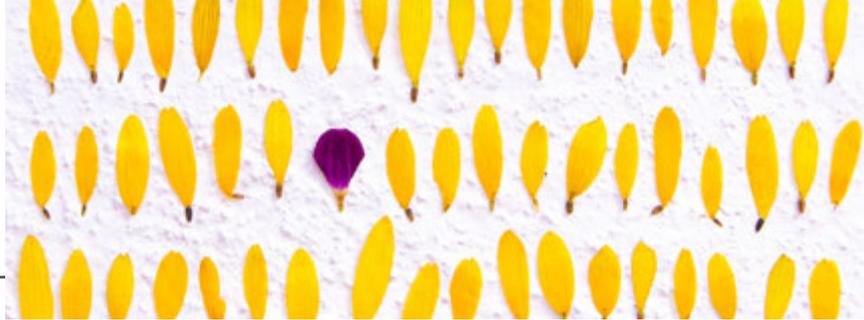
## E' necessario indagare bisogni e desideri dei giovani, mappando gli ostacoli dovuti alla patologia che toccano i diversi ambiti della vita

cologico creati su misura per la popolazione più giovane, modelli efficaci di transitional-care volti a fare sì che il passaggio tra i reparti pediatrici e adulti non segni uno strappo ma un'opportunità di crescita.

Infine, un ruolo chiave spetta alla co-costruzione di percorsi educativi e lavorativi sempre più smart, flessibili e dunque autenticamente inclusivi che sappiano valorizzare gli apprendimenti impliciti che l'esperienza-competenza della patologia rara può generare anche nei più giovani.

### Bibliografia

1. Graffigna G, Barello S, Riva G et al. Fertilizing a patient engagement ecosystem to innovate healthcare: Toward the first Italian Consensus conference on patient engagement. *Frontiers In Psychology*, 2017;8:812.
2. Dizionario Etimologico, [www.etimo.it](http://www.etimo.it).
3. WHO, The Adolescent with a Chronic Condition. *Epidemiology, developmental issues and health care provision*. 2007.



# Trapianto polmonare bilaterale per linfangioleiomiomatosi



**Letizia Corinna Morlacchi**

Dipartimento di Medicina Interna, U.O.C. Pneumologia e Centro Fibrosi Cistica dell'Adulto; Dipartimento di fisiopatologia medico-chirurgica e dei trapianti. Fondazione IRCCS Ca' Granda Ospedale Maggiore Policlinico di Milano, Università degli Studi di Milano

La linfangioleiomiomatosi (LAM) è caratterizzata dalla distruzione cistica progressiva del polmone e da anomalie linfatiche, associate spesso ad angiomiolipomi renali. Insorge sporadicamente (1/500.000 donne adulte) oppure è un'espressione del complesso della sclerosi tuberosa (30-40% dei pazienti affetti da TSC). Il principale fattore in grado di predire la prognosi è il tasso di declino della funzionalità polmonare nella LAM sporadica, che in genere è più grave rispetto alla TSC-LAM.

La LAM rappresenta oggi circa l'1% delle indicazioni al trapianto polmonare, con dati di sopravvivenza paragonabili, se non superiori, ad altre patologie (86% a un anno, 65% a 5 anni). I criteri per il riferimento al trapianto di un paziente con LAM sono:

- classe funzionale NYHA III o IV con ipossiemia a riposo
- grave compromissione della funzionalità polmonare e/o della capacità di esercizio ( $V'O_2$  max < 50% predetto).

**Viene presentato il caso di una paziente di 42 anni affetta da LAM (diagnosi su biopsia polmonare); dopo un iniziale tentativo di trattamento medico, la paziente è andata incontro a progressivo peggioramento della funzione respiratoria, condizionante necessità di ossigenoterapia, fino a iscrizione in lista d'attesa di trapianto nel dicembre 2013.**

**La paziente è stata sottoposta a trapianto polmonare nel dicembre 2014, presentando in seguito diverse complicanze.**

Tra le patologie secondarie all'utilizzo di steroide a lungo termine, si segnala lo sviluppo di diabete mellito, osteoporosi e reflusso gastroesofageo.

Nel febbraio 2016, in seguito al riscontro obiettivo di una tumefazione laterocervicale sinistra non responsiva ad antibiotico terapia, sono stati eseguiti diversi accertamenti, fino alla diagnosi di carcinoma del parafaringe sinistro, con secondarismi linfonodali, EBV relato. Dopo la modifica della terapia immunosoppressiva (sostituzione di tacrolimus con everolimus e sospensione dell'antimetabolita) e l'intervento chirurgico di svuotamento linfonodale selettivo, la paziente è stata sottoposta a chemioterapia con cisplatino e radioterapia concomitante, con esito favorevole; il follow up è a tutt'oggi negativo per recidiva di malattia.

Dal punto di vista respiratorio, a circa 3 mesi dal trapianto la paziente ha manifestato un rigetto acuto sintomatico (dispnea e calo funzionale con FEV1 ridotto di circa il 20% rispetto al basale) e

La LAM rappresenta circa l'1% delle indicazioni al trapianto polmonare, con dati di sopravvivenza dell'86% a 1 anno e del 65% a 5 anni

Tab. 1 **Terapia immunosoppressiva di mantenimento dopo trapianto di polmone**

Tipologia	Molecole	Meccanismo d'azione	Effetti collaterali	Utilizzo
<b>Corticosteroidi</b>	Prednisone Metilprednisolone	Proprietà antiinfiammatorie con effetto "pleiotropico" Inibizione della via dell'NFkB Inibizione della proliferazione dei linfociti T Riduzione dell'attivazione dei macrofagi Inibizione della produzione di citochine Alterazione del richiamo dei linfociti	Iperensione Incremento ponderale Iperlipidemia Diabete mellito Osteoporosi Cataratta Scarsa cicatrizzazione delle ferite Disturbi dell'umore	Utilizzati in tutti i regimi; NON vengono mai sospesi  Possono essere utilizzati a dosaggi elevati ("boli", 10 mg/Kg) per il trattamento di episodi di rigetto
<b>Inibitori della calcineurina</b>	Ciclosporina Tacrolimus	Inibiscono la calcineurina, un mediatore importante per l'attivazione delle cellule T e la produzione di IL2	NEFROTOSSICITA' NEUROTOSSICITA'  Dislipidemia Iperensione Diabete mellito Irsutismo Sindrome uremico-emolitica Tossicità cutanea Iperplasia gengivale Porpora trombotica trombocitopenica	La "pietra angolare" della terapia immunosoppressiva post trapianto di polmone.  Utilizzati in tutti i regimi; NON vengono mai sospesi, con la sola eccezione dei casi in cui il paziente sviluppa neoplasia.  Nessun dato conclusivo sulla superiorità di una molecola rispetto all'altra.
<b>Agenti antiproliferativi</b>	Azatioprina Mycophenolato	Prevedono la mitosi e la proliferazione delle cellule che si dividono rapidamente, in particolare i linfociti T e B attivati	MIELOTOSSICITA'  Epatotossicità (AZA) Tossicità gastroenterica (MMF)	La "terza molecola" di mantenimento, spesso sospesa e sostituita per comparsa di effetti collaterali e/o complicanze.  Nessun dato conclusivo sulla superiorità di una molecola rispetto all'altra.
<b>Inibitori mTOR</b>	Everolimus Sirolimus	Inibiscono la via dell'mTOR (mammalian Target of Rapamycin), che promuove la progressione del ciclo cellulare dalla fase G1 alla fase S; in questo modo riducono l'attivazione e la proliferazione dei linfociti T	Ritardata guarigione delle ferite Polmonite interstiziale Trombosi Leucopenia e trombocitopenia Ipertrigliceridemia Proteinuria	DA NON UTILIZZARE FINO A COMPLETA GUARIGIONE DELLE ANASTOMOSI! (3-6 mesi post trapianto)  Indicazioni all'utilizzo: - Risparmio di CNI in caso di insufficienza renale - Infezioni ricorrenti da CMV - Rigetto cronico (BOS) - Sviluppo di neoplasie maligne (in questo caso SOSTITUISCONO l'inibitore della calcineurina)

---

Il trapianto di polmone è un percorso terapeutico completo, vantaggioso in termini di sopravvivenza, ma gravato da molte complicanze, alle quali il paziente va preparato in modo adeguato

istologicamente documentato, per cui è stato avviato trattamento con boli steroidei con successo clinico. Verosimilmente in seguito alla terapia steroidea ad alte dosi, è stata poi ricoverata per una polmonite da *Klebsiella pneumoniae*, responsiva a carbapenemici.

Successivamente, gli scambi gassosi e i valori di funzionalità respiratoria (FVC e FEV1 circa 75-80% del predetto) si sono mantenuti ottimali fino al marzo 2019, quando è stato invece riscontrato un declino del FVC associato al reperto TC di alterazioni fibrotiche polmonari; stante anche il riscontro di rigetto acuto e cronico di grado minimo alle biopsie transbronchiali, è stato avviato taper on steroideo (prednisone 1 mg/Kg) ed è stata ottimizzata la terapia immunosoppressiva con reintroduzione di tacrolimus insieme ad everolimus. L'ipotesi diagnostica è quella di una disfunzione cronica del polmone a fenotipo restrittivo.

Il caso presentato è esemplificativo della difficilissima gestione dei pazienti riceventi un trapianto polmonare.

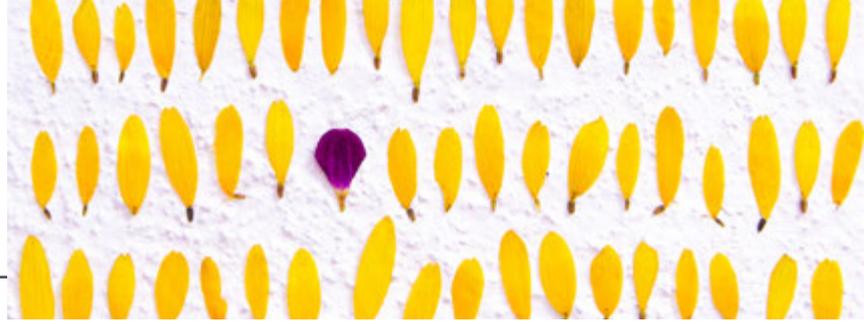
La terapia immunosoppressiva dopo il trapianto si basa fondamentalmente sull'assunzione di una combinazione di farmaci (Tab. 1) che inibiscono il sistema immunitario utilizzando meccanismi diversi; questo trattamento è finalizzato a limitare le reazioni rigettuali, ma espone il paziente a un aumentato rischio di infezioni e di neoplasie, entrambe associate ad un significativo incremento della mortalità.

Nel caso presentato, la paziente ha manifestato entro il primo anno dal trapianto sia un episodio di rigetto acuto sia una polmonite batterica; entrambi questi eventi sono riconosciuti fattori di rischio per lo sviluppo di rigetto cronico, che rimane la prima causa di morbilità e mortalità a medio e lungo termine post trapianto. Nel 2014, è stata proposta una revisione della classificazione del rigetto post trapianto di polmone, con la quale è stata introdotta una nuova terminologia, cioè "disfunzione cronica del graft polmonare" (CLAD, *chronic lung allograft dysfunction*) e una nuova entità clinica, cioè il rigetto "restrittivo" (RAS, *restrictive allograft syndrome*), oltre alla più nota e comune forma ostruttiva (sindrome della bronchiolite obliterante, BOS).

Il trapianto di polmone non è un mero atto chirurgico, ma un lungo percorso terapeutico, che può offrire un netto vantaggio in termini di sopravvivenza ma è gravato da plurime complicanze per cui il paziente dev'essere adeguatamente preparato e costantemente monitorato.

## Bibliografia

1. Johnson SR, Cordier JF, Lazor R, et al. European Respiratory Society guidelines for the diagnosis and management of lymphangioleiomyomatosis. *European Respiratory Journal* 2010 35: 14-26.
2. Weill D, Benden C, Corris PA, et al. A consensus document for the selection of lung transplant candidates: 2014-An update from the Pulmonary Transplantation Council of the International Society for Heart and Lung Transplantation. *J Heart Lung Transplant* 2015;34(1):1-15.
3. Bhorade SM, Chan KM, Levine DJ et al. Lung Transplant Considerations for the Community Pulmonologist. *Chest* 2007.
4. Salman J, Ius F, Sommer W, et al. Long-Term Results of Bilateral Lung Transplantation in Patients With End-Stage Pulmonary Lymphangioleiomyomatosis. *Prog Transplant* 2019; 29 (2): 115-121.
5. Chen YP, Chan ATC, Le QT, et al. Nasopharyngeal carcinoma. *Lancet* 2019; 394 (10192): 64-80.
6. Robbins HY, Arcasoy SM. Malignancies following lung transplantation. *Clin Chest Med* 2011;32(2):343-55.
7. Verleden GM, Gianville AR, Lease ED, et al. Chronic lung allograft dysfunction: Definition, diagnostic criteria, and approaches to treatment-A consensus report from the Pulmonary Council of the ISHLT. *J Heart Lung Transplant* 2019;38(5):493-503.



# Esordio acuto con coma iperammoniemico nei difetti del ciclo dell'urea ad esordio tardivo



Rossella Parini<sup>1</sup>, Serena Gasperini<sup>1</sup>, Miriam Rigoldi<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Clinica Pediatrica, Centro Malattie Metaboliche Rare, Fondazione MBBM, presso ASST - Ospedale San Gerardo, Monza. <sup>2</sup>UO Genetica Medica, Centro Malattie Rare - Malattie Metaboliche Ereditarie, ASST- Ospedale San Gerardo, Monza

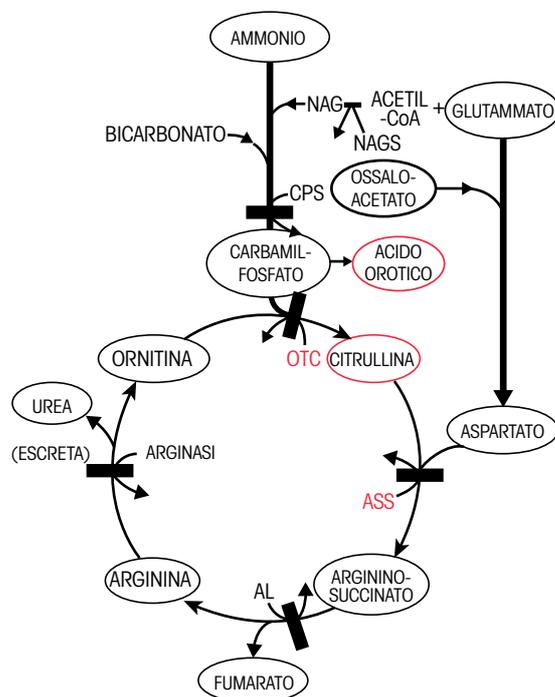
## Casi clinici n.1 e 2

Il signor A di anni 48, decede in iperammoniemia 72 ore dopo un intervento chirurgico alla colonna dorsale. Aveva goduto di buona salute fino all'anno prima quando, in concomitanza con l'insorgenza di dolori al dorso, aveva iniziato ad alimentarsi poco perdendo circa 10 kg. In una occasione si era presentato in Pronto Soccorso lamentando un peggioramento dei dolori e chiedendo un antidolorifico ed era apparso poco lucido e non ben orientato nel tempo. Era stato trattenuto in ospedale due giorni e trattato per via endovenosa con antidolorifico diluito in soluzione glucosata. Il lieve stato confusionale era stato considerato secondario al dolore ed era completamente scomparso alla dimissione.

Le indagini sulla causa dell'iperammoniemia portano ad una diagnosi, che purtroppo giunge post-mortem, di difetto del ciclo dell'urea (Fig. 1) ed in particolare di deficit di ornitina transcarbamilasi (OTC). Gli esami biochimici per malattia metabo-

lica mostrano citrullina plasmatica ridotta ed aumentata escrezione urinaria di acido orotico; l'analisi molecolare del gene OTC (che è localizzato sul cromosoma X) conferma successivamente la

Fig. 1 Rappresentazione del ciclo dell'urea



I casi svelano malattie genetiche difficili da riconoscere, che causano un malfunzionamento del ciclo dell'urea e si manifestano in modo drammatico per uno stress catabolico acuto

diagnosi con l'identificazione della variante patogena p.Ala208Thr (c.622G>A).

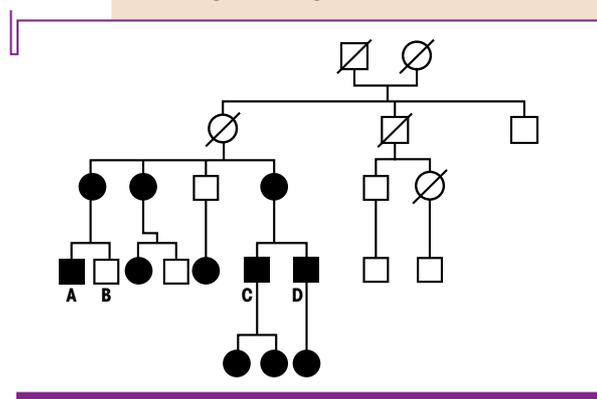
Circa un mese dopo, il signor B, fratello di A, di anni 36, in buona salute, giunge alla nostra osservazione chiedendo una consulenza genetica dopo aver ricevuto i risultati degli esami del fratello deceduto. Conosciuta l'anamnesi familiare, si spiega al soggetto di che tipo di malattia si tratti (genetica, metabolica a trasmissione X-linked, dove la femmina è in genere affetta con un fenotipo clinico più lieve del maschio) e quale sia il suo rischio di esserne affetto (50% se la madre è portatrice). Si esegue inoltre il prelievo per l'analisi di mutazione nota del gene OTC per verificare la presenza o assenza della mutazione familiare e, in attesa dei risultati, gli si consegna a scopo cautelativo, una "lettera di emergenza" che spiega la malattia e dà indicazioni per il trattamento di un eventuale episodio di scompenso acuto da deficit del ciclo dell'urea, da portare sempre con sé ed utilizzare in caso fosse anche lui affetto e presentasse uno scompenso metabolico acuto.

Circa 10 giorni dopo, il signor C, 43 anni, cugino per via materna di A e B, sempre stato in buona salute e noto per essere un avido mangiatore di carne, ha una grave lesione oculare e al volto seguito ad un incidente domestico per il quale vie-

ne sottoposto a plurimi interventi in anestesia generale per avulsione dell'occhio destro e ricostruzione per piani delle ferite lacerocontuse presenti a livello di naso, mento, palpebra, labbro inferiore. È trattato con cortisone e antibiotici e si alimenta molto poco per le difficoltà ad assumere cibo per bocca. Tre giorni dopo il ricovero, il paziente diventa inizialmente aggressivo con i medici e con i familiari e successivamente entra in stato confusionale e coma lieve. L'ammoniemia è 570 mcg/dl (vn fino a 80). Mentre i medici stanno cercando di capire le cause di questo quadro clinico, giunge in visita il cugino B, che comprende che probabilmente C soffre della stessa malattia di suo fratello A e consegna ai medici la propria lettera di emergenza che ha diligentemente tenuto nel portafoglio. Viene dunque iniziato il trattamento specifico (vedi sotto) per il deficit di OTC. L'ammoniemia ritorna alla norma in due giorni. Contemporaneamente sono eseguiti gli esami biochimici specifici che mostrano anche citrullina plasmatica bassa ed aumento dell'acido orotico urinario. Il paziente viene dimesso 15 giorni dopo l'episodio di iperammoniemia con dieta libera e trattamento con L-arginina per os. La diagnosi molecolare confermerà anche in lui la presenza della mutazione familiare nel gene OTC, mentre questa risulterà assente nel cugino B. La famiglia è stata studiata per quanto possibile (Fig. 2) in relazione alla disponibilità dei singoli soggetti ed è stato identificato come affetto anche il signor D, fratello di C. Nella generazione precedente le due mamme di queste due coppie di cugini sono risultate affette, insieme ad una loro sorella che ha figli sani. Nella generazione successiva le bambine, figlie di C e D, sono risultate affette (eterozigoti obbligate in quanto hanno ereditato la X dal padre). Tutti questi individui identificati successivamente sono in buona salute e non hanno mai avuto disturbi alimentari o rifiuto di cibi proteici. Sono in follow-up con trattamento dietetico e farmacologico oppure solo in osservazione, in relazione ai risultati degli esami biochimici.

## Il sorprendente percorso diagnostico-terapeutico di una famiglia con alcuni membri affetti da mutazione familiare del gene OTC

Fig. 2 Albero genealogico



### Caso clinico n. 3

37 anni, secondipara. Ottima salute in precedenza, nessun problema al primo parto che è stato fisiologico. In anamnesi un intervento chirurgico in anestesia generale senza problemi. Non ripor-

tata patologia epatica. Poche ore dopo il secondo parto sviluppa un disturbo comportamentale con alterazioni del controllo della vigilanza a cui si associano crisi comiziali. Esegue accertamenti neurologici (RMN encefalo e angiorisonanza) escludendo problematiche parenchimali di rilievo. Esame del liquor negativo per segni di infiammazione. Gli esami ematici rivelano iperammonemia (416 mcg/dl) e ipertransaminasemia (ALT 823 U/l, AST 487 U/l). Si inizia emodiafiltrazione continua e nel contempo si cerca una diagnosi. Lo studio della situazione da parte dello staff medico porta alla ricerca di malattie metaboliche e si inviano al laboratorio di riferimento gli esami specifici: aminoacidi plasmatici e urinari, acido orotico urinario, acidi organici urinari. I risultati mostrano citrullina molto elevata, arginina ai limiti inferiori. Restanti esami nella norma.

Viene, quindi, formulata la diagnosi di difetto di argininosuccinato sintetasi (AS) o citrullinemia tipo 1 (Fig. 1), uno dei difetti del ciclo dell'urea, a trasmissione autosomica recessiva. Questa diagnosi è confermata successivamente dall'analisi molecolare del gene ASS1 che mostra due varianti patologiche (p.Arg100Cys/p.Gly390Arg). La paziente è trattata con L-arginina cloridrato per ev e successivamente per os, e dieta ipoproteica. L'emodiafiltrazione viene sospesa dopo 48 ore senza rebound di iperammonemia. Alla prima visita di controllo la signora racconta che fin da bambina non aveva mai gradito la carne e da sempre ne assumeva pochissima, ma nell'ultima gravidanza, per riscontro di anemia ferrocarenziale, si era sforzata di assumerla, nonostante i suoi gusti alimentari.

### Commento

Questi sono 3 casi di esordio acuto in età adulta di deficit del ciclo dell'urea. Sono solo una piccola parte dei casi analoghi visti in 30 anni nel nostro centro metabolico. Storie stupefacenti se non si conoscono queste malattie, e davvero difficili da riconoscere: non ci si spiega perché una persona che ha avuto una vita normale fino all'età adulta possa, all'improvviso, avere uno scompenso metabolico e andare in coma iperammonemico a causa di una malattia genetica.

Siamo soliti pensare che le malattie genetiche si manifestano alla nascita, oppure dalla nascita in

## Anche se rari, i difetti del ciclo dell'urea ad esordio tardivo acuto rappresentano la diagnosi più probabile nei casi di iperammonemia inspiegata

poi in modo progressivo. Invece in questo caso ci troviamo di fronte a malattie genetiche, ereditarie, che causano un malfunzionamento del ciclo dell'urea e che si possono anche manifestare in età adulta o adolescenziale, in modo acuto e drammatico, in occasione di stress catabolico acuto.

È questo il motivo per cui abbiamo voluto segnalare questi casi. A fronte di pazienti che riescono ad uscirne favorevolmente sappiamo che ce ne sono stati altri che hanno avuto una diagnosi post-mortem, come il signor A e anche, verosimilmente, altri pazienti morti senza diagnosi.

### Cenni sui difetti del ciclo dell'urea

Il ciclo dell'urea è la sede di una serie di reazioni enzimatiche, che avvengono esclusivamente nel fegato, e permettono di trasformare l'ammoniaca, prodotto finale del catabolismo degli aminoacidi e tossica per l'organismo, in urea, non tossica, che viene escreta con le urine.

Per tutti gli enzimi del ciclo dell'urea (Fig. 1) sono stati riportati pazienti con un deficit: N-acetilglutammato sintetasi (NAGS), carbamilfosfato sintetasi (CPS), ornitina transcarbamilasi (OTC), argininosuccinato sintetasi (ASS), argininosuccinato liasi (ASL), arginasi (AS). La sindrome HHH (iperornitinemia, iperammonemia e omocitrullinuria) e la intolleranza alle proteine con lisinuria (IPL), sono dovute a difetti di trasporto di aminoacidi che partecipano al ciclo dell'urea (ornitina per la sindrome HHH e lisina, ornitina e arginina per IPL) e presentano sintomi simili pur non essendo definibili come difetti del ciclo dell'urea.

Si stima che i difetti del ciclo dell'urea abbiano complessivamente una frequenza di circa 1:20.000-30.000 nati. Approssimativamente si calcola che circa 2/3 dei pazienti abbiano un esordio grave, neonatale e circa 1/3 un esordio tardivo. Le forme che esordiscono tardivamente, a qualunque età, hanno un'attività enzimatica residua che

## Il trattamento acuto si basa su calorie non proteiche per arrestare il catabolismo endogeno ed eventuale emodialisi precoce

permette un funzionamento appena sufficiente del ciclo in condizioni normali ma non è in grado di affrontare un "superlavoro" nelle situazioni di ipercatabolismo. Abbiamo visto che i pazienti a volte tendono a difendersi istintivamente dall'eccesso proteico, rifiutando la carne, o hanno saltuariamente qualche piccolo sintomo che passa inosservato. Abbiamo però anche visto che alcuni, come il signor C, in condizioni di benessere non hanno alcun sintomo e non tendono neppure a rifiutare i cibi proteici (il signor C era un avido mangiatore di carne).

### Come e quando pensarci? Come impostare il trattamento immediato?

Si può osservare prima di tutto che sempre c'è una causa scatenante (forte stress catabolico dato da malattie intercorrenti, interventi chirurgici, diete dimagranti drastiche, parto, digiuno, terapie steroidee prolungate) che induce ipercatabolismo proteico e quindi forza l'attività del ciclo dell'urea che deve accelerare il passo per degradare l'ammoniaca e trasformarla in urea. A volte vi è anche associato un aumentato introito proteico alimentare, "forzato" da parte del paziente (es. pasti non usuali in occasione di feste, cambio dell'usuale regime alimentare per motivi diversi etc.).

Spesso il paziente, prima di andare in coma manifesta segni psichiatrici come un comportamento bizzarro o non usuale, improvvisi cambiamenti di umore, aggressività immotivata nei confronti dei familiari o di estranei. Di frequente i familiari successivamente raccontano che il paziente "sembrava un'altra persona".

Nell'anamnesi personale del paziente si possono trovare piccoli indizi: rifiuto di assumere proteine animali fin dall'infanzia, frequenti cefalee, episodi di modificazione del comportamento nel corso della vita, che poi scomparivano senza apparente motivo dopo alcuni giorni.

Con i primi esami ematochimici in mano (ammo-

niemia alta, sintesi epatica nella norma, associata a possibile modesta citolisi) qualunque medico si dovrebbe rendere conto che non si tratta di iperammoniemia da epatopatia generalizzata o sue conseguenze (cirrosi, shunt porto-cavale, sanguinamento da varici esofagee...). Spesso però la situazione di urgenza, la necessità di decidere subito un trattamento, possono portare anche i migliori di noi a conclusioni avventate.

Sapere che esistono difetti genetici del ciclo dell'urea che si presentano in questo modo può aiutare a orientarsi più in fretta. Il ragionamento è: se il mio paziente non ha una patologia epatica, primaria o secondaria, che giustifica la sua iperammoniemia, è ragionevole pensare ad un difetto congenito del ciclo dell'urea che porta ad iperammoniemia pressoché isolata (solo transaminasi talvolta mosse con pseudocolinesterasi, albumina, prealbumina, protidemia nella norma).

Con questo sospetto si possono avviare gli esami specifici come il dosaggio degli aminoacidi plasmatici ed urinari e dell'acido orotico urinario (che richiedono alcuni giorni per la risposta) ma soprattutto iniziare, SUBITO, prima dell'arrivo dei risultati di questi esami, il trattamento d'urgenza come segue:

- somministrare sufficienti calorie per evitare il catabolismo endogeno (necessario un accesso centrale per nutrizione parenterale)
- l'apporto calorico, per os o per via ev secondo le condizioni del paziente, deve essere aproteico, cioè senza proteine e aminoacidi
- controindicata la somministrazione degli aminoacidi ramificati
- valutare se necessaria emodiafiltrazione in base alle condizioni del paziente e/o alla sua risposta alle prime ore di terapia disintossicante
- contemporaneamente contattare il centro per le malattie metaboliche più vicino e chiedere indicazioni riguardo al trattamento e alla possibile somministrazione di farmaci "scavenger", cioè farmaci che permettono di eliminare molecole di azoto attraverso vie alternative al ciclo dell'urea, riducendo quindi il "carico" del ciclo dell'urea.

### Esami diagnostici

Gli esami biochimici necessari per la diagnosi sono l'aminoacidogramma plasmatico, l'acido orotico

## Lo screening neonatale esteso identifica alcuni difetti del ciclo dell'urea (come la citrullinemia), ma non tutti

e gli acidi organici urinari. In generale, in presenza di un difetto del ciclo dell'urea, il metabolita a monte del deficit è elevato nel plasma e quello a valle è ridotto. Come mostra la [figura 1](#), il deficit di OTC ostacola la produzione di citrullina che è spesso bassa (ma può essere normale) in questa malattia; il carbamilmfosfato, non potendo essere metabolizzato da OTC segue una via secondaria che porta alla produzione di acido orotico. L'acido orotico urinario è sempre elevato durante uno scompenso nel paziente con deficit di OTC.

Nella situazione del deficit di ASS o citrullinemia, avremo invece il marker della citrullina che risulterà elevata.

In un secondo momento, l'analisi genetica dimostrerà la presenza di varianti patogenetiche nei rispettivi geni relativi ai difetti del ciclo dell'urea negli individui affetti.

Sarà poi necessario indagare anche le famiglie dei pazienti. La citrullinemia è trasmessa con modalità autosomica recessiva ed entrambi i genitori dovrebbero risultare portatori sani di una delle due varianti genetiche identificate nel paziente; vanno indagati anche fratelli o sorelle del probando che potrebbero pure essere affetti e per il momento asintomatici. Nel caso invece del deficit di OTC, con trasmissione X-linked, l'indagine familiare è più complicata perché, oltre al genitore portatore (ma in questo caso comunque da considerare affetto) e ai fratelli, l'indagine va allargata, studiando l'albero genealogico, a tutti i parenti

che potrebbero aver ricevuto il cromosoma X con il gene affetto. Ciò è importante perché la loro identificazione presintomatica potrebbe evitare uno scompenso acuto con rischio di vita. Esistono però anche casi con mutazione "de novo", cioè presente nell'individuo affetto ma non nei genitori. Da segnalare, infine, che lo screening neonatale esteso permette ora di identificare i casi di citrullinemia ad esordio tardivo. Sono perciò stati riconosciuti anche in Italia negli ultimi anni neonati con citrullinemia asintomatici, ma con le alterazioni biochimiche della malattia.

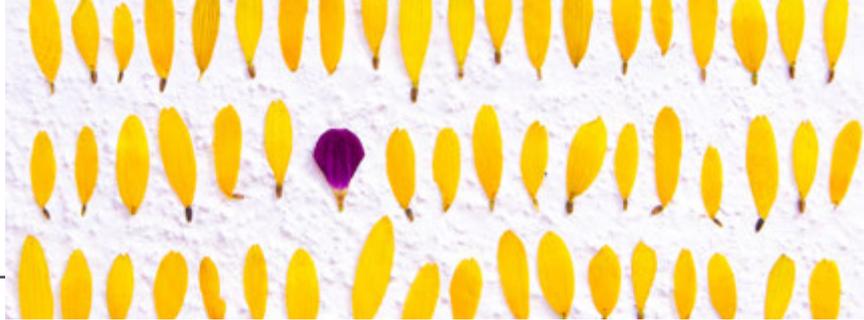
La presa in carico in un ambulatorio metabolico dalla nascita scongiura o almeno riduce il rischio di scompenso acuto nelle età successive. Si corre però in questi casi il rischio di sovra-trattamento, con diete drastiche o farmaci non necessari che possono indurre patologie iatrogene (prima di tutto inappetenza).

### Conclusioni

I difetti del ciclo dell'urea ad esordio tardivo acuto sono una realtà clinica molto spesso misconosciuta. Nel caso di un paziente con iperammoniemia inspiegata, senza precedente malattia epatica, sono la diagnosi più probabile, anche se malattie rare. Il trattamento acuto è principalmente basato sulla somministrazione di calorie non proteiche per arrestare il catabolismo endogeno ed eventuale precoce emodialisi. La tempestività del trattamento è fondamentale per un buon esito clinico. Il contatto più precoce possibile con il centro per le malattie metaboliche è fondamentale per definire la terapia e il suo proseguimento dopo le prime 24-48 ore. Lo screening neonatale esteso identifica alcuni difetti del ciclo dell'urea (tra cui la citrullinemia) ma non tutti (il deficit di OTC è escluso).

### Bibliografia

1. Batshaw ML, Tuchman M, Summar M, et al. A longitudinal study of urea cycle disorders. *Mol Genet Metab.* 113(1-2):127-30, 2014.
2. Deignan JL, Cederbaum SD, Grody WW. Contrasting features of urea cycle disorders in human patients and knockout mouse models. *Mol Genet Metab.* 93(1):7-14, 2008.
3. Haberle J, Boddaert N, Burlina A et al. Suggested guidelines for the diagnosis and management of urea cycle disorders. *Orphaned Journal Rare Diseases* 7: 32, 2012.
4. Helman G, Pacheco-Colón I, Gropman AL. The urea cycle disorders. *Semin Neurol.* 34(3):341-9, 2014.
5. IPERAMMONIEMIE EREDITARIE; INTOLLERANZA ALLE PROTEINE CON LISINURIA E SINDROME HHH. Su: <https://www.regione.lombardia.it/ricerca-libera-digitare-Rete-Regionale-per-le-malattie-rare-Regione-Lombardia>.> Link a centro di Coordinamento della rete regionale per le malattie rare > percorsi diagnostici, terapeutici e assistenziali (PDTA). Ultimo accesso il giorno 8 settembre 2019.
6. Matsumoto S, Haberle J, Kido J, et al. Urea cycle disorders-update. *J Hum Genet.* 64(9):833-847, 2019.



## Diagnosi differenziale del bambino con ipoacusia percettiva



**Cristina Provero<sup>1</sup>, Angelo Selicorni<sup>2</sup>**  
<sup>1</sup>UOC Pediatria ASST Lecco, <sup>2</sup>UOC Pediatria ASST Lariana

Con il termine sordità o ipoacusia definiamo la disfunzione dell'organo dell'udito. Se è bilaterale, essa comporta una disabilità significativa.

Essa rappresenta certamente una problematica clinica ed assistenziale di grande rilevanza epidemiologica: 1/1000 neonati, 6/1000 persone di età inferiore a 18 anni ed il 4% della popolazione di età inferiore a 45 anni ne soffrono.

La sordità può essere classificata in base a diversi parametri: sede di lesione, grado di perdita uditiva ed epoca di insorgenza e, sulla base di quale orecchio è interessato, in monolaterale o bilaterale.

La sordità trasmissiva è legata a patologie dell'orecchio esterno e medio. Quella percettiva (definita anche impropriamente neurosensoriale) dipende dalla degenerazione dell'organo dell'udito, che è situato nella coclea (orecchio interno). Molto più raro è il coinvolgimento del nervo acustico e delle vie uditive centrali. Se coesiste un danno dell'orecchio medio e di quello interno si parla di sordità mista.

La gravità della perdita uditiva viene classificata in lieve, media, grave e profonda, in base all'aumento di soglia, frequenza per frequenza.

L'epoca di insorgenza della sordità è di importanza fondamentale, perché le conseguenze della deprivazione uditiva sono tanto più gravi quanto più essa è precoce e prolungata. Si parla di ipoacusia preverbale se compare entro i 12 mesi di età, perivverbale se compare tra 1 e 3 anni di vita, post verbale se insorge oltre i 3 anni.

Le valutazioni con audiogramma permettono di riconoscere profili sovrapponibili e possono essere di aiuto nel riconoscere specifici possibili pattern genetici.

Anche dal punto di vista eziologico la situazione è quanto mai complessa. Possono infatti determinare un quadro di ipoacusia sia problematiche genetiche (nel 60-70% circa dei casi) che ambientali (30-40% circa dei casi).

Una corretta classificazione eziologica ha ripercussioni estremamente rilevanti. La caratterizzazione genetica di una condizione di sordità permette infatti di definire la prognosi audiologica ma anche globale del paziente, di fornire alla coppia genitoriale, allo stesso soggetto con ipoacusia ed alla famiglia allargata un counselling genetico appropriato. La definizione della base biologica (gene

La caratterizzazione genetica di una condizione di sordità permette di definire la prognosi audiologica ma anche globale del paziente

## L'alterata sintesi di connessina 26 (gene GJB2) è la causa più frequente di sordità genetica in Italia

malattia) consentirà inoltre, ove richiesto, l'impostazione di una eventuale diagnosi prenatale mirata oltre ad aprire la strada a ricerche in ambito fisiopatogenetico con potenziali ricadute nel trattamento.

La genetica dell'ipoacusia è estremamente complessa. In particolare, le sordità genetiche possono essere distinte in forme isolate, quindi non sindromiche (NSHL), circa il 70% dei casi, oppure associate ad altre problematiche cliniche, quindi sindromiche (SHL), pari al 30%. In questi casi il corretto inquadramento diagnostico del paziente consentirà di avere un quadro prognostico completo del bambino, con ricadute pratiche significative in termini di percorso audiologico e riabilitativo. Potremo infatti conoscere quali potrebbero essere i potenziali problemi medici extra audiologici che dovremo fronteggiare (visivi, nefrologici, ecc), quale sarà la prognosi intellettiva e motoria del bambino, quale, nei casi estremi, la sua aspettativa di vita.

### Ipoacusia Non Sindromica

Le forme di ipoacusia NS sono estremamente eterogenee. In termini molto generali, si può dire che i quadri non sindromici autosomici recessivi (DFNB), che rappresentano circa l'80% dei casi, sono tendenzialmente più severi, tipicamente congeniti quindi ad esordio preverbale, e si presentano con sordità grave - profonda, mentre il 15%, a trasmissione autosomica dominante (DFNA), si manifesta con quadri clinici più lievi, progressivi e ad esordio post verbale. Nel 3% dei casi NS la trasmissione è X-linked oppure Y-linked: l'insorgenza può essere congenita (DFNX3 e 4) oppure avvenire in età adulta (DFNY), con andamento progressivo e interessamento elettivo toni acuti, senza coinvolgimento vestibolare. Il restante 2%, a trasmissione mitocondriale, rappresenta il 2% dei casi di ipoacusia preverbale con una quota più alta di forme ad insorgenza post verbale e di presbiacusia.

L'alterata sintesi della connessina 26 (GJB2) è in assoluto la causa più frequente di sordità genetica in

Italia, essendo responsabile di oltre il 50% delle ipoacusie recessive isolate. Nelle popolazioni caucasiche l'incidenza dei portatori sani di questa mutazione è compresa tra l'1 e il 4%. La connessina 26 è una proteina deputata alla formazione della gap-junction tra le cellule cigliate, responsabili dell'omeostasi degli ioni potassio nell'orecchio interno. L'alterata sintesi, dovuta alla presenza in omozigosi della delezione di una delle sei guanine che la costituiscono, dà luogo ad ipoacusia non progressiva, bilaterale, grave-profonda, con audiogramma con caduta sulle frequenze acute.

### Ipoacusia Sindromica

Si parla di ipoacusia sindromica quando un quadro di sordità percettiva è parte integrante di un quadro clinico più complesso, una sindrome appunto, che associa al problema sensoriale possibili altre anomalie in ambito malformativo, di sviluppo psico-intellettuale indipendenti dall'ipoacusia stessa, di accrescimento staturale-ponderale o di problematiche medico internistiche/funzionali. Queste condizioni, che pure riconoscono una base genetica specifica, possono inoltre essere o meno caratterizzate dalla presenza di note dismorfiche, che possono essere determinanti per porre il sospetto diagnostico stesso.

Il numero di condizioni sindromiche associate in qualche modo ad ipoacusia è molto alto. Poiché è crescente il numero delle condizioni sindromiche che in assoluto vengono via via riconosciute, tale stima è assolutamente difficile da eseguire necessitando un continuo, frequente aggiornamento. Alcuni autori hanno stimato che vi siano più di 300 differenti quadri clinici sindromici associati ad ipoacusia. A solo titolo esemplificativo ricordiamo un lavoro molto accurato del gruppo di Filadelfia di qualche anno fa che dimostrò che 70 su 500 pazienti affetti da ipoacusia percettiva era affetto in effetti da uno specifico quadro sindromico una volta sottoposto ad accurata ricerca in tal senso.

Dal punto di vista strettamente diagnostico possiamo distinguere condizioni in cui l'ipoacusia rappresenta una delle caratteristiche fondamentali/una possibile complicanza medica, di quadro clinico evidentemente pluri-sintomatico, versus condizioni in cui l'ipoacusia appare a prima vista isolata ed il quadro sindromico può essere riconosciuto solo

dopo un'accurata valutazione, oppure grazie alla comparsa di nuove problematiche mediche associate.

È proprio in questa seconda categoria di pazienti che il corretto inquadramento diagnostico può essere più complesso ma altrettanto fondamentale dal punto di vista prognostico e di counselling genetico

La **tabella 1** elenca una serie di condizioni in cui le problematiche cliniche globali del paziente sono talmente chiare, che non vi è quasi mai il dubbio di dover attingere al capitolo delle ipoacusie "sindromiche" per inquadrare sul piano eziologico la sordità del paziente stesso.

Un esempio è sicuramente la Sindrome CHARGE, il

cui acronimo indica la presenza di Coloboma irideo e/o retinico, cardiopatia (Heart disease), Atresia/stenosi coanale, Ritardo di crescita e/o sviluppo, anomalie Genitali e auricolari (Ear defect).

Anche la lista delle condizioni cliniche in cui l'ipoacusia può essere una complicanza nota è assai lunga. Un esempio in questo senso è rappresentato dalla Sindrome di Cornelia de Lange, quadro dalle caratteristiche cliniche e somatiche assai peculiari, in cui la sordità percettiva può essere osservata nel 20% circa dei soggetti affetti e deve pertanto essere attentamente ricercata una volta posta la diagnosi clinica.

Complessa e vasta, invece, è la situazione in cui la sordità è all'apparenza isolata. Per facilitarne l'identificazione clinica, riportiamo di seguito le associazioni sindromiche più significative, suddividendole in base alla tipologia di associazione. Come risulterà evidente, esistono alcune condizioni che rientrano, sul piano classificativo, in più di una di queste categorie.

## Il 30% circa delle forme di ipoacusia geneticamente determinata è rappresentata dalle forme sindromiche

**Tab. 1 Quadri sindromici che prevedono ipoacusia percettiva come una delle caratteristiche essenziali**

Condizione clinica	Problematiche associate all'ipoacusia	Difetto genetico di base
Sindrome CHARGE	Coloboma irideo e/o retinico, cardiopatia, atresia/stenosi coanale, ritardo di crescita e/o sviluppo. Anomalie genitali	Mutazione dominante del gene CHD7
Sindrome di Stickler	Tratti somatici specifici, ipovisione da anomalie vitreo retiniche, anomalia di Pierre Robin	Mutazioni sia AD (Col2A1, Col11A1, Col11A2, Col9A1) che AR (Col9A2)
Sindrome di Treacher Collins	Tratti somatici specifici, agenesia/grave anomalia dei padiglioni auricolari	Mutazione AD del gene TCOF1. Recente riscontro di mutazioni dei geni POLR1C e POLR1D
Sindrome FG	Macrocefalia, dismorfismi, agenesia corpo calloso, anomalie anorettali/grave stipsi, ritardo psicomotorio/intellettivo	Mutazione del gene MED12 (XLR)
Fenotipo LEOPARD nell'ambito della Sindrome di Noonan	Bassa statura, dismorfismi, cardiopatia congenita, anomalie ECG anomalie genitali, lentiginosi (fenotipo LEOPARD)	Mutazioni AD gene PTPN11, RAF1, SOS1, KRAS

### Ipoacusia e patologia oculare

- **Sindrome di Usher:** condizione autosomica recessiva caratterizzata dalla coesistenza di patologia uditiva e sviluppo prepuberale di retinite pigmentosa ad andamento progressivo. Sulla base di gravità dell'ipoacusia, età di insorgenza della retinite e presenza/assenza di anomalie vestibolari, se ne distinguono 3 sottotipi, di cui il più frequente è il tipo 2 (>50%). Le basi genetiche di questa condizione sono altrettanto complesse: sono noti globalmente 16 loci genici con 11 geni identificati (<https://hereditaryhearingloss.org/usher>). L'insorgenza tardiva della retinite pigmentosa può provocare difficoltà nella diagnosi di tale condizione; questo problema potrebbe essere superabile eseguendo un ERG precoce in modo da rilevare eventuali anomalie funzionali della retina, nonostante l'assenza di segni oftalmologici al fundus oculi.

- **Sindrome di Stickler** (artro-oftalmo-

patia ereditaria progressiva): disordine del tessuto connettivo a ereditarietà prevalentemente autosomica dominante, caratterizzata da notevole variabilità fenotipica sia inter - che intrafamiliare, con coinvolgimento oculare (miopia severa, distacco di retina, degenerazione vitreo retinica, cataratta), uditivo (ipoacusia percettiva o trasmissiva), craniofacciale (palatoschisi o schisi dell'ugola, sequenza di Pierre-Robin, facies appiattita e articolare) e articolare (iper mobilità, lieve displasia spondilo - epifisaria ed osteoartrite ad insorgenza precoce).

### Ipoacusia e patologia renale

L'associazione tra patologia uditiva e renale è molto ampia e legata alla possibile presenza di mutazioni di canali di trasporto ionici che regolano l'omeostasi elettrolitica sia a livello dell'endolinfa che a livello renale.

- **Sindrome di Alport:** condizione che associa all'ipoacusia (spesso non congenita) la presenza di nefropatia, caratterizzata da microematuria ed insufficienza renale progressiva con possibile evoluzione in insufficienza renale cronica necessitante di trapianto renale. Nell'80% dei casi la condizione mostra una ereditarietà X-linked recessiva per mutazione del gene COL4A5; nel 15% la trasmissione è autosomica recessiva (geni COL4A3 o COL4A4), mentre nel 5% riconosce una trasmissione autosomica dominante (mutazione eterozigote di COL4A4 e COL4A3).
- **Sindrome di Fecthner:** condizione rara caratterizzata dall'associazione tra sordità, nefrite, cataratta, piastrinopenia con piastrine giganti ed inclusioni leucocitarie. Alla base vi è una mutazione a trasmissione autosomica dominante del gene MYH9.
- **Sindrome HDR:** condizione piuttosto rara che si manifesta con ipoparatiroidismo, ipoacusia e displasia renale. Alla base vi è un'aploinsufficienza o mutazione del gene GATA 3 sul braccio corto del cromosoma 10 (10p14-15).
- **Sindrome BOR (Brachio Oto Renale):** patologia autosomica dominante in cui l'ipoacusia è associata a nefropatia di tipologia ed entità variabile (da lieve ipoplasia ad agenesia renale monolaterale), alterazioni strutturali dell'orec-

chio interno medio esterno e a fistole o cisti branchiali. I geni malattia noti sono EYA1 e SIX5. In caso di associazione di anomalie branchiali, appendici preauricolari ed ipoacusia percettiva, ma senza coinvolgimento renale, si parla di brachio oto syndrome

### Ipoacusia e anomalie della pigmentazione

- **Sindrome di Waardenburg:** è il prototipo di questa associazione, caratterizzata dalla presenza di sordità, ciuffo di capelli bianco frontale, eterocromia dell'iride, distopia canthorum e possibile ipopigmentazione cutanea. Si riconoscono 4 sottotipi che si differenziano in base alla presenza o meno di distopia canthorum (tra tipo 1 e 2), anomalie delle estremità (tipo 3) o di megacolon agangliare (tipo 4). Tale condizione ha una trasmissione autosomica dominante, raramente autosomica recessiva, con ampia variabilità di espressione clinica ed eterogeneità genetica. Il gene più frequentemente coinvolto è il gene PAX3 (per il tipo 1 e 3).

Anche in questo ambito esistono condizioni più rare:

- **Sindrome di Tietz:** ipopigmentazione cutanea generalizzata, assenza delle sopracciglia ed ipoacusia.
- **Sindrome ABCD:** albinismo, ciuffo nero di capelli, megacolon agangliare, ipoacusia.

### Ipoacusia e anomalie cutanee/ectodermiche

Condizioni secondarie a mutazione dominante del gene della connessina 26 con "gain of function", tra le quali, la più conosciuta è rappresentata dalla sindrome KID (cheratite, ittiosi e sordità).

### Ipoacusia e anomalie cardiache/elettrocardiografiche

In un lavoro del 2011 è stata segnalata l'esistenza di

In alcuni pazienti l'ipoacusia è solo apparentemente isolata. In queste situazioni l'inquadramento diagnostico è più complesso ma fondamentale dal punto di vista prognostico e di counselling genetico

più di 100 geni implicati sia in patologie uditive che in cardiopatie congenite o progressive.

- **Sindrome di Jervell e Lange Nielseen:** condizione caratterizzata da ipoacusia associata ad anomalie elettrocardiografiche (allungamento del QTc), con rischio di aritmie ventricolari causanti sincopi/ morte improvvisa. La patologia riconosce una trasmissione autosomica recessiva ed è legata a mutazioni dei geni KCNQ1 e KCNE1.
- **Sindrome Leopard:** condizione appartenente al capitolo RAS patie, da tenere presente sia per la relativa elevata frequenza, sia per la possibilità di manifestazioni fenotipiche sfumate e, conseguentemente, di non facile valorizzazione. Il termine Leopard è un acronimo per Lentiggini, anomale Elettrocardiografiche, ipertelorismo Oculare, stenosi Polmonare, Anomalie dei genitali, Ritardo di crescita e ipoacusia (Deafness).

#### Ipoacusia e anomalie endocrinologiche

- **Sindrome di Pendred:** è la condizione più nota in questo ambito e la causa più frequente di sordità sindromica. Si manifesta con ipoacusia bilaterale congenita o a comparsa precoce, per anomalie di sviluppo della coclea, associata a patologia tiroidea ad insorgenza tardiva (gozzo tiroideo con possibile ipotiroidismo o stato eutiroidico). Altra caratteristica decisiva sul piano diagnostico è la presenza di dilatazione dell'acquedotto del vestibolo (EVA - Enlarged Vestibular Aqueduct). La condizione riconosce una trasmissione autosomica recessiva ed è secondaria a mutazioni del gene SLC26A4.
- **Sindrome di Perrault:** condizione che associa patologia uditiva, disgenesia ovarica e problematiche neurologiche (atassia e coinvolgimento del sistema nervoso periferico, lieve ritardo di sviluppo).
- **Sindrome HDR:** condizione piuttosto rara, già citata nelle forme che associano ipoacusia a patologia renale, che si manifesta con ipoparatiroidismo, ipoacusia e displasia renale.
- **Sindrome di Alstrom:** malattia multisistemica caratterizzata da distrofia dei coni-bastoncelli, perdita dell'udito, obesità, resistenza all'insulina ed iperinsulinemia, diabete mellito tipo 2, cardio-

**Tab. 2** Associazioni da ricercare di fronte ad un paziente con ipoacusia percettiva apparentemente isolata e relative condizioni epidemiologicamente più frequenti

	Patologia oculare	S. di Usher S. di Stickler S CHARGE
	Patologia renale	S. di Alport S BOR
<b>Ipoacusia percettiva</b>	Anomalie della pigmentazione	S. di Waardenburg
	Anomalie cardiache	S. di Jarwel Nielsen S LEOPARD
	Anomalie endocrinologiche	S. di Pendred S. di Perrault S. di Alstrom S. di Wolfram

miopatia dilatativa, disfunzione renale ed epatica progressiva. A livello mondiale sono stati individuati circa 450 casi, in cui la diagnosi clinica è stata confermata dal riscontro di mutazioni nel gene ALMS1.

- **Sindrome di Wolfram:** condizione rara neurodegenerativa caratterizzata da diabete mellito tipo 1, diabete insipido, atrofia ottica che colpisce solo la visione periferica, segni neurologici e sordità percettiva per le alte frequenze in circa 2/3 dei casi. La WFS è trasmessa come carattere autosomico recessivo. Sono stati identificati due geni-malattia: WFS1 (4p16.1) e ZCD2 (WFS2), (4q22-q24).

Non va poi dimenticato che l'associazione tra ipoacusia, ritardo psicomotorio/disabilità intellettiva apre alla possibilità della presenza di quadri clinici secondari ad alterazioni quantitative di materiale genetico (microduplicazioni, microdelezioni) la cui diagnosi è certamente stata incrementata dall'utilizzo routinario dell'arrayCGH. L'utilizzo di tale indagine, certamente essenziale nel percorso diagnostico di un paziente con sospetta ipoacusia sindromica, può essere di aiuto anche nell'inquadramento di pazienti con ipoacusia isolata. Shearer et al. nel 2014 hanno dimostrato che il 15% circa di 660 pazienti affetti da ipoacusia non sindromica

## La caratterizzazione clinica del paziente, sia audiologica che fenotipica, è essenziale per attribuire il corretto significato clinico ai dati delle analisi genomiche

mostrava la presenza di una CNV (copy number variation) coinvolgente un gene malattia per ipoacusia non sindromica, con i geni *STC* e *OTOA* i più frequentemente coinvolti. La **tabella 2** riassume le associazioni da ricercare citando le condizioni di più frequente riscontro.

### Genetica molecolare moderna: l'impatto

L'avvento delle nuove tecnologie di sequenziamento del DNA (NGS) offre possibilità diagnostiche decisamente innovative. La prima conseguenza dell'applicazione di queste conoscenze è stata la creazione di cosiddetti "pannelli genomici" che permettono il contemporaneo studio di centinaia di geni correlati a sordità "sindromica" e "non sindromica". I dati della letteratura descrivono una detection rate di questi pannelli variabile e compresa tra il 30-50% con migliori risultati nel campo delle forme "non sindromiche", condizionati dalla tipologia di pannello e dell'esecuzione o meno di un pre screening per la ricerca di mutazioni del gene della *GJB2*. La detection rate di questo approccio è anche proporzionale all'età di insorgenza della ipoacusia con le detection rate più elevate per le forme congenite.

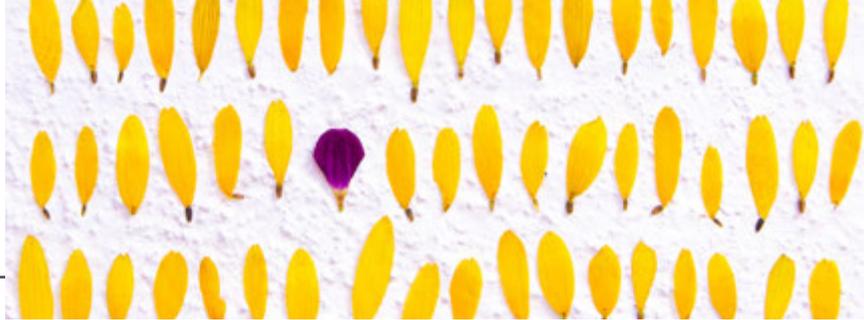
A fianco delle notevoli potenzialità di questo approccio ne vanno riconosciuti anche i limiti: qualora, infatti, la causa genetica della condizione risieda al di fuori dei geni inclusi nel pannello, essa non verrà riconosciuta. Ciò risulta particolarmente rilevante nel capitolo delle sordità "sindromiche". In questo

senso si sta facendo strada un approccio più ampio che prevede lo studio di tutti gli esoni dei geni malattia noti (clinical exome) o dell'intero esoma (WES = Whole exome sequencing). Likar et al. riportano, ad esempio, una detection rate del 30% mediante utilizzo di clinical exome in un gruppo di 56 pazienti affetti da forme "sindromiche" e "non sindromiche non *GJB2*". Un approccio di questo tipo permette il raggiungimento di una diagnosi molecolare anche qualora la condizione clinica alla base della ipoacusia non sia nel novero della diagnosi differenziale impostata dai clinici, oltre a poter allargare lo spettro delle conoscenze circa le cause genetiche dell'ipoacusia permettendo di mettere in luce eventuali nuove associazioni. Da ultimo, l'uso di un WES permette di rianalizzare i dati di sequenza a distanza di tempo alla luce di nuove conoscenze, senza la necessità di ripetere prelievi ed analisi sul paziente.

A fianco di queste potenzialità positive vanno considerate la più alta chance di ottenere un risultato al momento non interpretabile, per il riscontro di una VUS (variant of uncertain significance), i limiti di "coverage" (copertura efficace delle diverse regioni del nostro genoma), peraltro in via di rapida soluzione, e la possibile dimostrazione dei cosiddetti "incidental findings", rappresentati dalla definizione di mutazioni in geni malattia associati a condizioni non correlate con il target iniziale (es geni predisponenti a tumore o associati allo sviluppo di condizioni neurodegenerative magari ad insorgenza tardiva).

### Bibliografia

1. Kenneson A, Van Naarden Braun K, Boyle C. *GJB2* (connexin 26) variants and nonsyndromic sensorineural hearing loss: a HuGE review. *Genet Med* 2002; (4):258-74.
2. Yaeger D, McCallum J, Lewis K, et al. Outcomes of clinical examination and genetic testing of 500 individuals with hearing loss evaluated through a genetics of hearing loss clinic. *Am J Med Genet A*. 2006;140(8):827-36.
3. Korver A.M.H, Smith R.J.H, Van Camp G, et al. Congenital hearing loss. *Nat Rev Dis Primers*. 2017; 3: 16094.
4. Huang B.Y, Zdanski C, Castillo M. Pediatric sensorineural hearing loss, part 2: syndromic and acquired causes. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2012;33(3):399-406.
5. Belmont J.W, Craigen W, Martinez H, et al. Genetic disorders with both hearing loss and cardiovascular abnormalities. *Adv Otorhinolaryngol*. 2011;70:66-74.
6. Guan Q, Balciuniene J, Cao K, et al. AUDIOME: a tiered exome sequencing-based comprehensive gene panel for the diagnosis of heterogeneous nonsyndromic sensorineural hearing loss. *Genet Med*. 2018;20(12):1600-1608.
7. <https://hereditaryhearingloss.org>
8. Likar T, Hasanhodzic M, Teran N, et al. Diagnostic outcome of exome sequencing in patients with syndromic or non syndromic hearing loss. *PLoS ONE* 13(1) e0188578
9. Kremer H. Hereditary hearing loss: about the known and the unknown. *Hear Res*. 2019;376:58-68.



## Terapie innovative nell'ipercolesterolemia familiare omozigote



**Antonina Giammanco**

Centro di Riferimento Regionale per la Prevenzione, la Diagnosi e la Cura delle Malattie Rare del Metabolismo (CERMMET) - Policlinico "Paolo Giaccone", Università di Palermo

L'ipercolesterolemia familiare omozigote (HoFH) è un raro disordine del metabolismo lipidico caratterizzato da incrementati livelli plasmatici di LDL-colesterolo, accelerato processo aterosclerotico ed eventi cardiovascolari precoci. I difetti genetici che ne stanno alla base riguardano mutazioni con perdita di funzione a carico del gene codificante per il recettore delle LDL - LDLR (più frequenti); mutazioni a carico del gene APOB e mutazioni con guadagno di funzione del gene PCSK9 (1). Un'altra forma rara a trasmissione recessiva è causata da mutazioni del gene LDLRAP1, codificante per la proteina adattatrice del recettore delle LDL (2).

I soggetti che ne sono affetti necessitano pertanto di una terapia ipolipemizzante standard, basata sull'uso di statine, ezetimibe, sequestranti degli acidi biliari e niacina (questi ultimi due ra-

ramente usati) associata a dietoterapia a basso contenuto lipidico e a procedure di LDL-afèresi, a cadenza settimanale o bisettimanale (3). Le nuove strategie terapeutiche riguardano l'uso di Ab monoclonali anti-PCSK9 (alirocumab, evolocumab); l'oligonucleotide anti-senso anti Apo-B (mipomersen); l'inibitore della proteina di trasferimento degli esteri del colesterolo - CETP - (anacetrapib) e lomitapide (4-8) (Tab. 1). Recentemente lomitapide è stato approvato per l'uso in pazienti adulti HoFH in aggiunta alla terapia standard (Fig. 1).

L'efficacia e la sicurezza di lomitapide sono state ampiamente studiate e confermate in studi clinici di fase 2 e 3 e il suo utilizzo nella pratica clinica ha mostrato una riduzione superiore al 50% dei livelli plasmatici di colesterolo LDL (7). L'inibizione della *microsomal transfer protein* (MTP) indotta da lomitapide determina una riduzione della secrezione epatica delle lipoproteine a bassissima densità (very low density lipoproteins, VLDL) e dei chilomicroni a livello intestinale. Per tale motivo tale farmaco può indurre disturbi gastrointestinali quali nausea, crampi addominali, diarrea e steatorrea (che si accentuano in occasione di pasti ad alto contenuto di grassi  $\geq 20\%$ ) e/o steatosi epatica con relativo incremento degli indici di funzionalità epatica anche se

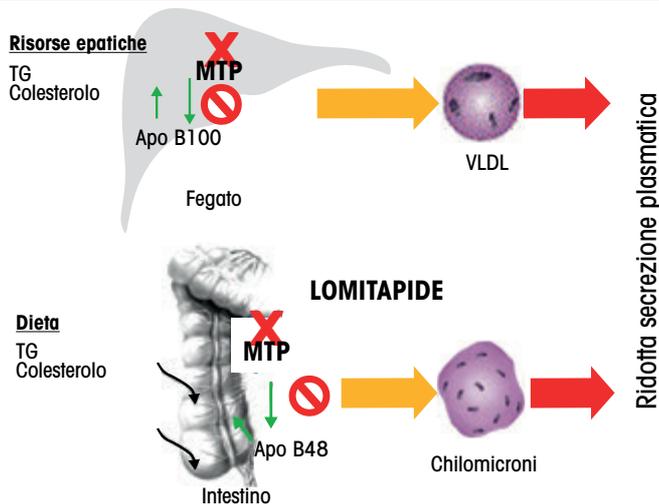
Lomitapide è stato approvato per l'uso in pazienti adulti HoFH in aggiunta alla terapia standard basata su statine, ezetimibe, sequestranti degli acidi biliari e niacina associata a dieta ipolipidica e procedure di LDL-afèresi

Tab. 1 LDL-afèresi e nuovi farmaci indicati nell'ipercolesterolemia familiare omozigote

Farmaco	Meccanismo	Effetto principale In soggetti HoFH	Eventi avversi	Commenti
<b>LDL-afèresi</b>	Rimozione plasmatica di LDL-C	Riduce solo temporaneamente i livelli plasmatici di LDL-C (fino al 60% dei valori pre-procedura)	Reazione vaso-vagale; tromboflebite; difficoltà a reperire gli accessi venosi.	Approccio di prima linea nei pazienti HoFH; circa il 50% dei pazienti va incontro ad un rebound ai valori pre-aferefici anche se si incrementa la frequenza delle sedute; non è sempre disponibile in tutti i Paesi; presenta dei costi non indifferenti; richiede l'impiego di personale specializzato e l'utilizzo a lungo termine di accessi vascolari con le relative problematiche di gestione
<b>Lomitapide</b>	Riduce la secrezione epatica di lipoproteine contenenti ApoB mediante inibizione di MTP	Riduzione di: LDL-C (50%) ApoB (49%) TG (45%)	Steatosi epatica Disturbi gastrointestinali Incremento indici di funzionalità epatica	Approvata da FDA ed EMA ed indicata in soggetti affetti da HoFH in aggiunta al trattamento ipolipemizzante standard
<b>Anticorpi monoclonali anti-PCSK9 (alirocumab, evolocumab)</b>	Inibizione di PCSK9	Riduzione di LDL-C (20%-30%)	Reazioni sul sito di iniezione Sintomi simil-influenzali	Indicati nell'ipercolesterolemia in prevenzione primaria (< 100 mg/d) e secondaria (< 70 mg/dl o < 55 mg/dl) in soggetti HoFH, HeFH ed in prevenzione secondaria in soggetti ad alto rischio cardiovascolare e/o intolleranti al trattamento ipolipemizzante standard con statine in aggiunta alla dieta e ad altri farmaci che riducono LDL-C. Pazienti HoFH portatori di mutazioni difettive a carico del gene; inefficaci in soggetti HoFH portatori di mutazioni con ridotta attività residua (< 2%) del recettore delle LDL (LDLR)
<b>Mipomersen</b>	Inibizione della sintesi di ApoB	Riduzione di: LDL-C (20%-50%) TG (variabile) lipoprotein(a) (30%)	Reazioni sul sito di iniezione Sintomi simil-influenzali Incremento indici di funzionalità epatica Steatosi epatica	Approvato da FDA per i soggetti HoFH Prescrivibile solo in USA Utilizzato nell'ipercolesterolemia primitiva e nei soggetti HeFH in aggiunta al trattamento ipolipemizzante standard oppure in pazienti intolleranti alle statine
<b>Anacetrapib</b>	Inibizione della proteina di trasferimento degli esteri del colesterolo (CETP)	Riduzione di LDL-C (40%) ed incremento di HDL-C (140%)	Accumulo di anacetrapib nel tessuto adiposo	Non approvato (solo il 9% di riduzione del rischio di eventi cardiovascolari maggiori in soggetti affetti da malattia cardiovascolare rispetto al placebo)

ApoB, Apolipoproteina B; FH, ipercolesterolemia familiare; HoFH, ipercolesterolemia familiare omozigote; LDL-C, low density lipoprotein cholesterol (colesterolo LDL); HDL-C, high-density lipoprotein cholesterol (colesterolo HDL); MTP, microsomal triglyceride transfer protein - proteina di trasferimento microsomiale; TG, trigliceridi; FDA, Food and Drug Administration; EMA, European Medicines Agency; PCSK9, Pro-proteina della convertasi subtilisina/kexina tipo 9; CETP, Proteina di trasferimento lipidico.

Fig. 1 Lomitapide: meccanismo d'azione



La proteina di trasferimento microsomiale (Microsomal transfer protein - MTP) è localizzata nel reticolo endoplasmico degli epatociti e degli enterociti dove è necessaria per l'assemblaggio e la secrezione delle lipoproteine contenenti apoB sia nel fegato che nell'intestino. Lomitapide è una piccola molecola che inibisce MTP e di conseguenza riduce la sintesi e la secrezione di chilomicroni e di VLDLs riducendo così i livelli plasmatici di LDL-C.

Da diversi studi di fase 2 e 3 emerge una riduzione >50% dei livelli di colesterolo LDL

quanto allo stato attuale non ci sono dati in letteratura sul suo uso in donne gravide: quello che si conosce riguarda un aumentato rischio teratogeno comprovato in studi su animali.

Recentemente si è proposto lomitapide in aggiunta alla terapia convenzionale nel trattamento di soggetti affetti da sindrome chilomicronemica familiare, un raro disordine genetico caratterizzato da ipertrigliceridemia severa e conseguente esposizione a episodi ricorrenti di pancreatiti. A tal proposito sono in corso studi clinici per valutare sicurezza ed efficacia anche in questa categoria di pazienti (9).

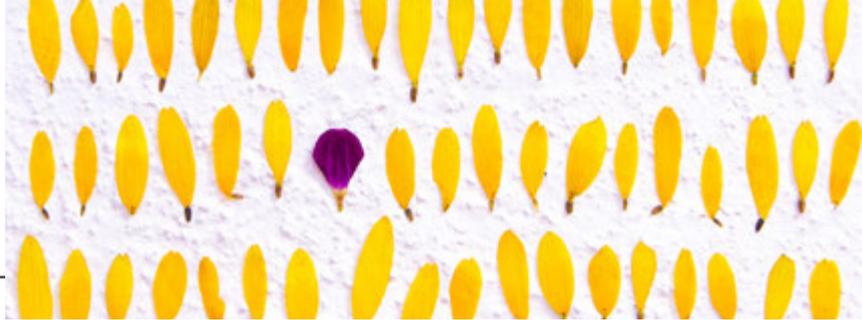
Interessante sarà inoltre valutare il possibile utilizzo di lomitapide in sogget-

ti HoFH in età pediatrica. Studi post-marketing (nell'ambito del registro LOWER e della strategia di valutazione e riduzione del rischio - Risk Evaluation and Mitigation Strategy - REMS) saranno inoltre utili per valutare gli outcomes a lungo termine nei soggetti in trattamento (10).

generalmente. Nella real life, però, questo farmaco ha dimostrato generalmente di essere ben tollerato e gli eventi avversi si riducono gradualmente nella fase di titolazione fino alla scomparsa una volta raggiunta la dose di mantenimento. Lomitapide non è raccomandato in gravidanza in

#### Bibliografia

1. Sjouke B, Hovingh GK, Kastelein JJP et al. Homozygous autosomal dominant hypercholesterolaemia: prevalence, diagnosis, and current and future treatment perspectives. *Curr Opin Lipid* 2015;26:200-9.
2. Pisciotto L, Priore Oliva C, Pes GM et al. Autosomal recessive hypercholesterolemia (ARH) and homozygous familial hypercholesterolemia (FH): a phenotypic comparison. *Atherosclerosis* 2006;188:398-405.
3. Cuchel M, Bruckert E, Ginsberg HN et al. European Atherosclerosis Society Consensus Panel on Familial Hypercholesterolaemia. Homozygous familial hypercholesterolaemia: new insights and guidance for clinicians to improve detection and clinical management. A position paper from the Consensus Panel on Familial Hypercholesterolaemia of the European Atherosclerosis Society. *Eur Heart J* 2014;35:2146-57.
4. Raal FJ, Hovingh GK, Blom D et al. Long-term treatment with evolocumab added to conventional drug therapy, with or without apheresis, in patients with homozygous familial hypercholesterolaemia: an interim subset analysis of the open-label TAUSIG study. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2017;5:280-90.
5. Ballantyne CM, Shah S, Kher U et al. Lipid-Modifying Efficacy and Tolerability of Anacetrapib Added to Ongoing Statin Therapy in Patients with Hypercholesterolemia or Low High-Density Lipoprotein Cholesterol. *Am J Cardiol* 2017;119:388-96.
6. Rader DJ, Kastelein JJ. Lomitapide and mipomersen: two first-in-class drugs for reducing low-density lipoprotein cholesterol in patients with homozygous familial hypercholesterolemia. *Circulation* 2014;129:1022-1032.
7. Stefanutti C, Blom DJ, Aversa MR et al. The lipid-lowering effects of lomitapide are unaffected by adjunctive apheresis in patients with homozygous familial hypercholesterolaemia - a post-hoc analysis of a Phase 3, single-arm, open-label trial. *Atherosclerosis* 2015;240:408-14.
8. D'Erasmo L, Cefalù AB, Noto D et al. Efficacy of Lomitapide in the Treatment of Familial Homozygous Hypercholesterolemia: Results of a Real-World Clinical Experience in Italy. *Adv Ther.* 2017;34:1200-10.
9. Braham AJ, Hegele RA. Lomitapide for the treatment of hypertriglyceridemia Expert Opinion on investigational drugs 2016; 25:1457-63.
10. Blom DJ, Fayad ZA, Kastelein JJ et al. LOWER, a registry of lomitapide-treated patients with homozygous familial hypercholesterolemia: rationale and design. *J Clin Lipidol.* 2016;10:273-82.



# La transizione dall'età evolutiva all'età adulta



**Simone Baldovino<sup>1,2</sup>, Roberto Lala<sup>3</sup>, Valentina Oddone<sup>1</sup>, Carmen Cadar<sup>1</sup>, Michele Cioffi<sup>1,2</sup>, Dario Roccatello<sup>1,2</sup>**

<sup>1</sup>SCU 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; <sup>2</sup>Dipartimento di Scienze Cliniche e Biologiche, Università di Torino; <sup>3</sup>Federazione Malattie Rare Infantili ONLUS, Torino

*Nella sua accezione più ampia la transizione della cura dall'età evolutiva all'età adulta può essere definita come il processo di preparazione del paziente pediatrico al fine di renderlo un paziente adulto in grado di gestire autonomamente la propria condizione in un ambito di cure per l'adulto. Non è possibile attuare un processo di transizione totalmente paziente-centrico in tutti i casi; ad esempio, in presenza di deficit intellettivi del paziente, occorre che la famiglia o i caregiver supportino la persona malata anche nella vita adulta.*

*Il processo di "transizione" dall'età evolutiva all'età adulta rappresenta uno dei principali problemi*

*emergenti nei giovani pazienti affetti da malattie rare croniche.*

*Tuttavia, se si effettua una ricerca sulla banca dati EMBASE, che censisce oltre 38 milioni di articoli, utilizzando i termini di ricerca "transitional care" e "rare diseases" negli ultimi 10 anni è possibile identificare solo 293 articoli.*

*Molti degli articoli si occupano di patologie specifiche affrontandone i problemi specifici; risulta però più utile valutare la letteratura che affronta gruppi omogenei di patologie caratterizzati da problematiche comuni o che partendo da una singola patologia può fornire informazioni generalizzabili anche ad altre patologie.*

## I numeri della transizione in Italia

**The epidemiology of transition into adulthood of rare diseases patients: results from a population-based registry**

Mazzucato M, Visonà Dalla Pozza L, Minichiello C, Manea S, Barbieri S, Toto E, Vianello A, Facchin P. *Int J Environ Res Public Health*. 2018;15(10). pii: E2212. doi: 10.3390/ijerph15102212.

*Oggi molti bambini con una diagnosi di malattia rara sopravvivono nell'età adulta, tuttavia sono disponibili poche informazioni sull'epidemiologia di questo fenomeno.*

*L'articolo di Mazzucato e colleghi analizza l'epidemiologia della transizione a partire dai dati del*

*registro per le malattie rare della Regione Veneto (4,9 milioni di abitanti) che dal 2002 monitorizza i pazienti affetti dalle malattie rare indicate nel DM 279/2001.*

*Lo studio analizza longitudinalmente una coorte di pazienti, nati fra il 1988 ed il 1998, che hanno*

affrontato il processo di transizione fra il 2006 ed il 2016.

Sono stati presi in considerazione 2153 pazienti affetti da malattia rara, per la maggior parte di sesso maschile (55.9%).

Il numero di pazienti in transizione è aumentato di 3 volte dal 2006 al 2016.

Le patologie maggiormente rappresentate erano le malformazioni congenite (32.0%), le patologie ematologiche (15.9%), le patologie oculari (12.1%) e le forme neoplastiche rare (7.9%). I pazienti pediatrici diventati adulti rappresentavano al 31 dicembre 2016 il 9.2% dei pazienti adulti censiti nel registro.

## La transizione nelle malattie rare con problematiche mediche complesse

Developing a hospital-wide transition program for young adults with medical complexity

Szalda D, Steinway C, Greenberg A, Quinn S, Stollon N, Wu K, Trachtenberg S, Jan S. *J Adolesc Health*. 2019;65(4):476-482. doi:10.1016/j.jadohealth.2019.04.008.

Lo studio di Szalda e colleghi propone una standardizzazione del processo di transizione verso la medicina dell'adulto di pazienti affetti da condizioni mediche complesse, ovvero pazienti che necessitano dell'intervento di due o più specialisti e che in molti casi presentano delle disabilità mentali o intellettuali. Spesso questi pazienti e le loro famiglie percepiscono un abbandono ed un rigetto durante il processo di transizione.

Gli Autori propongono lo sviluppo di un team multidisciplinare e multiprofessionale che organizzi e coordini un sistema di transizione per tutti i pazienti e che preveda delle consulenze specifiche per le persone affette da patologie più complesse.

Durante i due anni dello studio 6285 pazienti seguiti presso l'Ospedale Pediatrico di Philadelphia

sono arrivati all'età prevista per la transizione e 80 hanno richiesto l'intervento del team. L'età mediana dei pazienti che hanno richiesto l'intervento del team era di 20 anni (range 17-43), il numero di specialisti coinvolti nella presa in carico era elevato (mediana 3; range 2-10).

Alla fine del periodo di prova 33 pazienti sono stati presi in carico dai Centri per l'adulto mentre 23 erano ancora in fase di transizione. La conclusione degli Autori è che un team multidisciplinare dedicato al coordinamento della transizione e del trasferimento per i pazienti più complessi sia uno strumento praticabile per trasferire i pazienti più complessi ai Centri per l'adulto in un minor tempo, soddisfacendo i bisogni medici e psicosociali del paziente e della famiglia.

## La transizione nelle malattie rare che colpiscono un solo organo o apparato

Current management of transition of young people affected by rare renal conditions in the ERKNet

Kreuzer M, Drube J, Prüfe J, Schaefer F, Pape L & Members of the ERKNet Taskforce 'QoL & Transition'. *Eur J Hum Genet*. 2019 Jul 30. doi: 10.1038/s41431-019-0460-z.

La transizione dall'adolescenza all'età adulta in medicina è un periodo di grande rischio. Esistono poche informazioni sulla transizione dei pazienti affetti da malattie rare ereditarie del rene in Eu-

ropa. Lo European Reference Network per il rene (ERKNet) ha effettuato un questionario fra i propri centri pediatrici. I punti analizzati si basavano sul consensus statement sulla transizione pubblicato

dalla Società Internazionale di Nefrologia (ISN) e dall'Associazione Internazionale di Nefrologia Pediatrica (IPNA) nel 2011.

La partecipazione al questionario è stata elevata ed ha coinvolto 46 esperti di nefrologia pediatrica (12 dei quali Italiani), appartenenti a 28 su 32 dei centri pediatrici ERKNet.

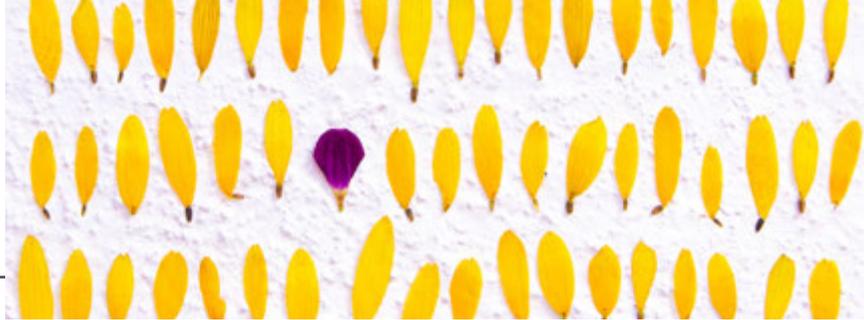
Il problema della transizione è risultato numericamente rilevante solo in alcuni Centri; la mediana dei pazienti trasferiti ogni anno è 14, tuttavia i Centri di dimensioni maggiori si trovano a dover trasferire fino a 80 pazienti all'anno.

Il 64% degli esperti ha dichiarato di adottare delle procedure per la transizione, mentre un numero

minore di esperti ha dichiarato di organizzare ambulatori specifici per la transizione.

L'età di transizione è compresa fra i 18 e i 19 anni nel 40% dei casi, mentre solo nel 22% dei casi è inferiore ai 18 anni.

La transizione avviene nella maggior parte dei casi verso ospedali universitari o comunitari e solo una minoranza di specialisti propone la transizione verso ambulatori territoriali o il medico di medicina generale. L'adozione delle linee guida ISN/IPNA per la transizione da parte dei Centri ERKNet è solo parziale; il principale fattore determinante l'adozione delle linee guida è il reddito nazionale lordo degli stati a cui appartengono i Centri.



## Il costo insostenibile dei farmaci orfani: che fare?



**Arrigo Schieppati**

Unità Operativa Semplice Dipartimentale di Malattie Rare, Azienda Socio Sanitaria Territoriale Papa Giovanni XXIII, Bergamo

Nel marzo 2019 *The Guardian* ha pubblicato una notizia con questo titolo: *Una fornitura per 600 anni di un farmaco per la fibrosi cistica distrutta per una diatriba sul prezzo*. Il sottotitolo precisava *8000 confezioni di lumacaftor/ivacaftor (sono) scadute per lo stallo delle trattative (sul prezzo di vendita) tra produttore e NHS (National Health System)*.

Lumacaftor/ivacaftor è un farmaco innovativo per il trattamento della fibrosi cistica, indicato soltanto per pazienti portatori di una variante genetica della malattia, la mutazione F508del del gene CFTR, che regola la produzione di muco e succhi digestivi. È stato approvato nel 2015 da EMA ed è distribuito in diversi paesi europei, tra cui il nostro. In Italia una confezione da 112 compresse di questo farmaco costa 19.354,39 euro: la posologia indicata è di 4 compresse al giorno, quindi questo è il costo mensile del trattamento (circa 240 mila euro all'anno). NHS ha calcolato che in Gran Bretagna circa 4000 pazienti sarebbero candidabili a questo trattamento: a quel prezzo il conto della cura è considerato insostenibile e dunque il farmaco non è stato ammesso alla rimborsabilità. Sono in corso trattative tra NHS e l'azienda produttrice per concordare un prezzo soddisfacente per entrambe: nelle more, circa 8000 confezioni di lumacaftor/ivacaftor sono scadute e quindi sono state distrutte: sarebbero

### Molti i risultati ottenuti per assicurare ai pazienti con MR farmaci efficaci

bastate a curare un paziente per 600 anni (ecco il titolo sensazionale di *The Guardian*), o 100 pazienti per sei anni.

La vicenda ha sollevato molte polemiche in Gran Bretagna e un inevitabile rimpallo tra azienda e istituzioni pubbliche sulle responsabilità del mancato accordo sul prezzo di vendita del farmaco. Non ha fatto mancare la sua voce la comunità dei pazienti, come il Cystic Fibrosis Trust, che ha invocato una rapida soluzione della diatriba. Cosa non facile, in quanto già il National Institute for Health and Care Excellence (NICE) ha decretato che sulla base del rapporto costo/efficacia di lumacaftor/ivacaftor un prezzo di 100mila sterline per paziente per anno non è giustificato. In Gran Bretagna la questione del costo insostenibile di lumacaftor/ivacaftor tiene banco sui media da diverso tempo: grande risonanza ebbe nel 2018 la lettera che un bimbo di otto anni, Luis Walker, affetto da una forma di fibrosi cistica per la quale il farmaco è indicato, scrisse alla vicepresidente della azienda produttrice per pregarla con disarmante semplicità di abbassare il prezzo del medicinale.

## Pazienti e sviluppo dei farmaci

Che i pazienti vogliano avere (e abbiano) voce in capitolo quando si tratta di sviluppare nuove cure per le malattie rare è certamente positivo ed importante: si tratta di un fenomeno emerso con grande evidenza nel corso degli ultimi 20 anni.

Forse oggi non molti in Italia e in Europa ricordano il nome di Abbey Meyers. Io l'ho conosciuta nel 1994, quando venne al Centro per le Malattie Rare dell'Istituto Mario Negri per la prima conferenza italiana sui farmaci orfani. Abbey è stata colei che ha fondato la National Organization for Rare Disorders (NORD), la federazione delle associazioni dei pazienti negli USA, e una delle forze propulsive nella promozione della legge americana sui farmaci orfani nel 1983. Da allora le associazioni hanno assunto un ruolo e un valore fondamentali non solo nel sostenere le istanze sociali dei pazienti: in alcune realtà sono diventate promotrici di ricerca e sviluppo di nuove cure. Per rimanere all'esempio della fibrosi cistica, la Cystic Fibrosis Foundation ha contribuito con fondi raccolti tra i soci e con la promozione della partecipazione dei propri pazienti agli studi clinici allo sviluppo di ivacaftor: nel caso di questo farmaco ricerca e sviluppo sono stati sostanzialmente sostenuti da risorse che si possono definire pubbliche, nel senso che si tratta di soldi donati da migliaia di cittadini. Non solo: le associazioni dei pazienti incoraggiano i propri aderenti a partecipare agli studi clinici e questo consente rapidi ed adeguati reclutamenti e dunque tempestiva conclusione degli studi, avvio delle procedure di registrazione e così via. Ma se poi alla conclusione dell'iter, complesso e certamente costoso per l'azienda, il prezzo del farmaco che viene proposto ai pagatori - siano essi sistemi sanitari pubblici o assicurazioni private - è considerato insostenibile, si può arrivare al paradosso che i pazienti che partecipando alla sperimentazione hanno contribuito a sviluppare il farmaco non possono averlo per curarsi.

Cercando in internet "the most expensive drugs" troviamo diverse classifiche che riportano differenti "campioni mondiali di costo". Queste liste hanno però in comune il fatto che tutti o quasi questi "pesi massimi" sono farmaci per malattie rare. In una di queste liste troviamo per esempio alipogene triparvovec, costo annuo di terapia superiore a 1 milione di dollari, indicato per la terapia della deficienza

## L'impegno dei pazienti tra donazioni, sperimentazioni e mancato accesso ai farmaci sviluppati

di lipoprotein lipasi familiare; glicerolo fenilbutirato, 794 mila dollari all'anno, per i disordini del ciclo dell'urea; alglucosidase alfa, 626 mila dollari, per la terapia della malattia di Pompe. E via enumerando.

## Percorso legislativo e dati di mercato

È indispensabile ricordare a questo punto che questi, come tutti gli altri farmaci orfani approvati nel corso degli ultimi 30 e più anni da FDA, e degli ultimi 20 anni da EMA, sono stati resi disponibili grazie alle legislazioni che USA e Europa hanno adottato, rispettivamente nel 1983 e nel 2000. Negli ultimi 17 anni EMA ha autorizzato 135 farmaci orfani. Al 31 Dicembre 2018, come riferisce l'ultimo rapporto di AIFA, *L'uso dei farmaci in Italia - Rapporto OsMed 2018*, sono disponibili nel nostro paese 109 medicinali. Ne rimangono fuori 26, ma di questi 7 sono comunque accessibili sul territorio tramite diversi canali di erogazione. Per 6 prodotti non è mai stata chiesta da parte delle aziende la commercializzazione in Italia, per 11 è in corso la negoziazione, altri 2 sono in classe C. AIFA ha fatto un ottimo lavoro e continua a farlo sottoponendo molti dei farmaci orfani approvati a monitoraggio. Il rapporto OsMed ci fornisce anche un altro dato importante, quello della spesa e del consumo. Se nel 2010 la spesa per i farmaci orfani era di 657 milioni di euro, somma che incideva per il 3,5% sulla spesa farmaceutica complessiva, nel 2018 la spesa ammonta a 1.781 milioni di euro, pari all'8,1% della spesa totale. Interessante è il dato sull'incidenza percentuale dei farmaci orfani sul consumo complessivo di farmaci: anche questo dato è aumentato in 8 anni, ma in misura modesta, dallo 0.03% allo 0.05%. Questi dati si prestano ad alcuni commenti. In generale, la spesa per i farmaci orfani, per quanto questi siano singolarmente onerosi, incide in modo relativamente modesto sulla spesa farmaceutica generale, anche se è da tenere in conto il trend all'incremento. Va però ricordato che, una volta esaurita la funzione di autorizzazione e contrattazione negoziale per il prezzo a livello centrale all'AIFA, l'onere della spesa ricade

---

sulle Regioni e infine sulle Aziende ospedaliere, che operano con stretti vincoli di budget: il costo di pochi pazienti su budget di azienda e di unità operativa clinica può avere ripercussioni significative.

### **Investimenti e "orfanizzazione" delle patologie**

Che l'idea di incentivare le aziende ad investire nello sviluppo di farmaci per malattie rare sia stata vincente per gli ammalati non è in discussione, ma che il successo - in termini di ricavi per l'industria farmaceutica - di queste legislazioni sia andato oltre le aspettative è altrettanto indubbio, tanto che investire in farmaci orfani è un trend in crescita dell'industria: nel 2018 il 58% (34 su 59) di nuovi farmaci approvati da FDA erano per malattie rare. Questo induce ad una riflessione critica, come quella di A. Sarpatwari e A.S. Kesselheim sul numero dell'11 Luglio 2019 del *New England Journal of Medicine*, secondo i quali l'Orphan Drug Act andrebbe seriamente riformato.

Uno degli effetti forse inaspettati della legislazione è che farmaci a cui era stato garantito lo status di orfani, hanno goduto di un mercato assai più ampio dopo l'approvazione: ben il 22% dei farmaci approvati per malattie rare ha anche indicazioni non rare. Un altro fenomeno ancora - che si applica soprattutto ai tumori - è quello della "orfanizzazione" delle malattie ("salami slicing"). La cosiddetta medicina di precisione o personalizzata sviluppa farmaci "targeted" verso sottogruppi di tumori caratterizzati da mutazioni somatiche specifiche di piccoli gruppi di pazienti. Molti di questi nuovi farmaci hanno chiesto e spesso ottenuto lo status di farmaci orfani. Detto in altro modo, il 40% dei farmaci orfani approvati da EMA è per il trattamento di malattie oncologiche. Lo conferma, per l'Italia, il già citato rapporto OsMed: quasi il 50% della spesa per farmaci orfani è consumata da farmaci oncologici.

### **Come affrontare il problema del costo**

In primo luogo dobbiamo considerare che, per quanto siano prodotti industriali, i farmaci non sono assimilabili ad altri beni di consumo. Il mercato stabilisce che il prezzo di un bene può essere tanto alto quanto il consumatore può sopportare. Ma un malato che ha bisogno di un medicinale, magari per tutta la vita, non è un consumatore di questo

genere, sia che acquisti direttamente il prodotto o che lo procuri per lui il sistema sanitario. Dunque valutare accuratamente il valore di un farmaco e il suo costo di produzione reale può essere una strada per stabilire un prezzo adeguato. Ma come viene determinato il prezzo di un farmaco?

È un quesito a cui dare risposta richiederebbe uno spazio che questo articolo non può pretendere, e soprattutto competenze molto specifiche, ed è argomento che infiamma dibattiti infiniti.

La produzione del medicinale richiede materie prime, tecnologie specifiche, controlli di qualità, ecc. Qui - dicono gli esperti - i costi non sono complessi da calcolare. Ciò che è molto più difficile stabilire è il costo di ricerca e sviluppo, che deve considerare i successi e i fallimenti, cioè tutti quei prodotti il cui sviluppo si arresta prima di aver superato tutti gli stadi classici. C'è però chi contesta il principio che il costo di un farmaco che raggiunge il mercato debba ricompensare anche dei fallimenti. Si sottolinea inoltre che spesso i farmaci - anche i farmaci orfani - vengono "inventati" nei laboratori universitari, dunque in enti finanziati con fondi pubblici.

In due occasioni recenti, un gruppo di "concerned professionals" si è riunito al Centro di Ricerche per le Malattie Rare dell'Istituto Mario Negri per riflettere insieme su come formulare proposte per affrontare la questione della sostenibilità delle cure per le malattie rare. Ne sono usciti due interventi su *Lancet*, il più recente dei quali pubblicato a settembre 2018, che cerchiamo di riassumere. Nessuno mette in discussione la validità della legislazione sui farmaci orfani, che certamente ha fornito i mezzi per mettere a disposizione dei pazienti affetti da malattie rare validi metodi di cura. Gli incentivi sono stati importanti e ce ne vorrebbero forse altri: la ricerca e lo sviluppo di nuove medicine sono da incoraggiare! Dobbiamo però riconciliare le legittime aspettative di profitto dell'industria con la sostenibilità da parte dei sistemi sanitari. Il prezzo proposto dalle aziende deve essere soggetto ad

**Servono nuove regole su rimborsi collegati all'efficacia, verificati in modo indipendente, controllati dall'antitrust**

## L'impegno oggi deve essere quello di garantire disponibilità dei farmaci orfani e sostenibilità per i sistemi sanitari

uno scrutinio molto stringente. Il prezzo deve essere inoltre adattato alla maturità del prodotto: va riconsiderato quando il suo impiego è stato ottimizzato. E se un farmaco orfano viene successivamente registrato per un'altra indicazione, anche in questo caso il prezzo va rinegoziato, in quanto il suo mercato si allarga, soprattutto quando la nuova indicazione è una malattia non rara.

L'EMA ha il compito di stabilire la commerciabilità di un nuovo farmaco, ma non entra nel meccanismo di negoziazione del prezzo, incombenza lasciata ai singoli paesi membri. Sappiamo quanto questi tengano all'autonomia in diversi ambiti, ma rinunciare ad una negoziazione centralizzata fa perdere una opportunità: in fin dei conti l'UE, con 500 milioni di abitanti, è il singolo più grande mercato per qualunque nuovo farmaco e potrebbe cogliere l'opportunità di negoziare da una posizione di forza e con il sostegno dei pazienti. EURORDIS, la federazione europea delle associazioni dei malati, ha definito "crazy" l'attuale sistema del prezzo dei farmaci in Europa e ne reclama la fine. Fare fronte comune da parte dei membri della UE permetterebbe di ridurre il costo dei farmaci, favorendo l'immediata e completa disponibilità ai pazienti di tutti i paesi. Più volte EURORDIS ha sollevato la questione che non tutti i farmaci orfani approvati da EMA sono immessi sul mercato di tutti i paesi dell'UE per via del loro costo. Questo crea

una disparità di opportunità di trattamento che non è accettabile.

### Le raccomandazioni degli esperti

Il panel di esperti che si sono incontrati al Centro per le Malattie Rare del Mario Negri ha infine formulato alcune raccomandazioni che possono essere la base di partenza per affrontare la questione del costo dei farmaci:

1. La negoziazione del prezzo dei farmaci orfani dovrebbe essere condotta a livello di Unione Europea e non lasciata ai singoli stati membri.
2. Il prezzo dovrebbe tener conto di due criteri principali: i costi di produzione da un lato e quelli di ricerca e sviluppo dall'altro; la dichiarazione di questi costi deve essere trasparente e verificabile.
3. Il prezzo deve ovviamente contemplare un profitto per l'industria. Dato che i profitti dipendono dalla dimensione della popolazione, i prezzi devono essere flessibilmente adattati alle variazioni di questa dimensione. La legislazione sui farmaci orfani dovrebbe includere nuove regole che considerino rimborsi collegati all'efficacia dei farmaci, verificati da registri indipendenti, sotto il controllo di autorità anti-trust.

L'impegno per assicurare ai pazienti affetti da malattie rare farmaci efficaci è cominciato tanti anni fa in modo pionieristico e molti importanti risultati sono stati raggiunti. Ora lo sforzo è far sì che la disponibilità sia garantita e che la sostenibilità per i sistemi sanitari sia assicurata. In Italia e in Europa, rispettivamente la Rete Nazionale per le Malattie Rare e il progetto di European Reference Network (ERN), possono svolgere un ruolo importante per assicurare questi obiettivi.

### Bibliografia

- 600 years' supply of cystic fibrosis drug destroyed in price row. The Guardian, 27 March 2019.
- CODIFA [www.codifa.it/cont/codica-ricerca/27/ricerca.asp](http://www.codifa.it/cont/codica-ricerca/27/ricerca.asp)
- Cystic fibrosis boy, 8, urges firm to lower Orkambi drug price BBC News, 15/08/2018. [www.bbc.com/news/uk-england-sussex-45189638](http://www.bbc.com/news/uk-england-sussex-45189638)
- NORD Founder Publishes Memoir Detailing Her Tireless Work as Parent-Advocate. [rarediseases.org/nord-founder-publishes-memoir](http://rarediseases.org/nord-founder-publishes-memoir)
- O'Sullivan BP, Orenstein DM, Milla CE. Pricing for orphan drugs: will the market bear what society cannot? JAMA. 2013; 310:1343-4.
- PHARMWAR. The most expensive medication in the world. [pharmwarthegame.blogspot.com/2017/12/the-most-expensive-medications-in-world.htm](http://pharmwarthegame.blogspot.com/2017/12/the-most-expensive-medications-in-world.htm)
- AIFA. L'uso dei farmaci in Italia. Rapporto OsMed 2018. [www.aifa.gov.it/web/guest/-/rapporto-osmed-20-1](http://www.aifa.gov.it/web/guest/-/rapporto-osmed-20-1)
- Sarpatwari A, Kesselheim AS. Reforming the Orphan Drug Act for the 21st Century. N Engl J Med. 2019;381:106-108.
- Costa E, Schieppati A, Luzzatto L, et al. I farmaci per le malattie rare: la fortuna di essere orfani. Recenti Prog Med 2019; 110:221-229.
- Luzzatto L, Hyry HI, Schieppati A, et al. Second Workshop on Orphan Drugs. Outrageous prices of orphan drugs: a call for collaboration. Lancet 2018;392:791-794.
- Kenny M. Crazy European orphan drug pricing system has to end. Pink Sheet Informa Pharma Intelligence. [pink.pharmaintelligence.informa.com/PS118869/Crazy-European-Orphan-Drug-Pricing-System-Has-To-End](http://pink.pharmaintelligence.informa.com/PS118869/Crazy-European-Orphan-Drug-Pricing-System-Has-To-End)



# MetabERN, la rete di riferimento europea per le malattie metaboliche ereditarie



**Maurizio Scarpa<sup>1</sup>, Cinzia Maria Bellettato<sup>2</sup>**

<sup>1</sup>Coordinatore, Rete di Riferimento Europeo, MetabERN, per le Malattie Metaboliche Ereditarie, Azienda Sanitaria Universitaria Integrata di Udine; <sup>2</sup>Project Manager, Rete di Riferimento Europeo, MetabERN, per le Malattie Metaboliche Ereditarie, Azienda Sanitaria Universitaria Integrata di Udine

Una malattia si definisce rara quando presenta una soglia di prevalenza di non più di cinque pazienti su 10.000, in linea con il regolamento (CE) n. 141/2000 del Parlamento europeo e del Consiglio, del 16 dicembre 1999, concernente i medicinali orfani (1).

Le malattie rare sono malattie gravi, a carattere cronico e spesso potenzialmente letali. Spesso i pazienti rari incontrano difficoltà nella ricerca di una diagnosi e di cure per migliorare la loro qualità di vita e incrementare le loro aspettative di vita, difficoltà che sono state riconosciute anche dalla raccomandazione del Consiglio dell'8 giugno 2009 su un'azione nel settore delle malattie rare (2).

Grazie al vasto team multidisciplinare MetabERN fornisce assistenza per tutte le oltre 700 malattie metaboliche riconosciute

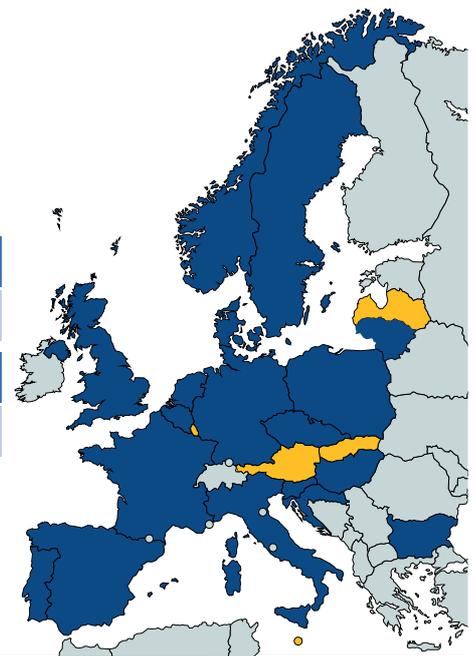
## Le ERNs

Nel 2011 la pubblicazione della Direttiva Transfrontaliera emanata dalla Comunità Europea (3), che consente ai pazienti l'accesso ai servizi sanitari presso ospedali della Comunità Europea, qualora

**Fig. 1 Copertura geografica MetabERN: 78 Centri in 23 Paesi**

■ MetabERN Membri a pieno titolo  
■ MetabERN Membri affiliati

AU	BE	BG	CZ	DE	DK	ES	FR
4	6	1	1	10	1	5	9
HR	HU	IT	LT	LV	LX	MT	NL
1	1	11	1	2	1	1	5
NO	PL	PT	SE	SI	SK	UK	
2	1	5	2	1	1	6	



Tab. 1 **MetabERN: obiettivi raggiunti nei primi due anni di attività**

<b>COORDINAMENTO</b>	<p>Messa a punto di una governance efficace</p> <p>Rafforzata collaborazione con le organizzazioni dei pazienti che costituiscono un fondamento continuo per lo sviluppo sinergico delle strategie e dei programmi di MetabERN</p> <p>Continua collaborazione con altri ERN per assicurare una migliore presa in carico dei pazienti armonizzando tutti gli aspetti nella catena di assistenza</p>
<b>COMUNICAZIONE E DISSEMINAZIONE</b>	<p>Continua promozione del progetto che ne ha accresciuto l'impatto, la visibilità e la diffusione all'interno della comunità dei pazienti, delle istituzioni sanitarie nazionali, nonché ai massimi livelli politici europei.</p>
<b>MONITORAGGIO</b>	<p>Sviluppo di un quadro di valutazione per monitorare l'attuazione e i progressi compiuti nel rispetto di quanto prefissato.</p>
<b>LINEE GUIDA</b>	<p>Sviluppo di una piattaforma per la stesura e la validazione di <b>linee guida internazionali</b></p>
<b>TRANSIZIONE/NBS</b>	<p>Creazione di un gruppo di lavoro responsabile dei complessi processi di transizione e di uno per l'implementazione ed equiparazione dei programmi di screening neonatale delle malattie metaboliche</p>
<b>CONDIVISIONE DI DATI CLINICI</b>	<p>Implementazione dell'uso del Sistema di Gestione dei Pazienti Clinici (CPMS) per la realizzazione di consulti virtuali, multidisciplinari e transfrontalieri. Il CPMS è un'applicazione sicura basata sul web fornita dall'EC per sostenere le Reti europee di riferimento nella diagnosi e nel trattamento delle malattie oltre i confini nazionali. Il sistema permette infatti la tele-consultazione, assicurando che le competenze necessarie raggiungano il paziente, invece del contrario. Ad oggi ne hanno già beneficiato una quindicina di pazienti con diagnosi complesse ottenute mediante la condivisione di dati clinici.</p> <p>Sviluppo del Registro Europeo Unificato per le malattie metaboliche ereditarie [U-IMD] (<a href="https://u-imd.org/">https://u-imd.org/</a>)</p>
<b>RICERCA E TRIALS CLINICI</b>	<p>Sviluppo di nuove strategie per ottimizzare la linea di ricerca mediante indagine e valutazione dell'attuale stato della ricerca in EU con particolare riferimento allo sviluppo di terapie innovative e sperimentazioni cliniche (4).</p>
<b>FORMAZIONE</b>	<p>Analisi dello stato dei programmi di formazione di pazienti ed operatori sanitari e messa a punto dei necessari programmi educazionali rispondenti ai bisogni rilevati.</p>
<b>DIAGNOSI/TERAPIA</b>	<p>Implementazione di strategie per facilitare l'accesso dei pazienti ai test diagnostici e alle terapie e l'integrazione di MetabERN con i sistemi sanitari nazionali</p>

cure o trattamenti specialistici non siano disponibili nel proprio paese d'origine, aveva previsto, all'articolo 12, lo sviluppo delle Reti di Riferimento Europeo (ERNs) formate da centri di Eccellenza per potenziare ed armonizzare diagnosi, follow up e terapie sul territorio europeo, incoraggiare la condivisione di conoscenze e massimizzare l'uso economicamente efficiente delle risorse nell'assistenza sanitaria. Alla luce di questo il 9 marzo 2017 a Vilnius, alla presenza del Commissario Europeo per la Salute, Vytenis Andriukaitis, del Direttore Generale Xavier Prats Monné e il contributo del Presidente della Commissione Europea, Jean-Claude Juncker, sono state approvate ufficialmente 24 ERNs divise per gruppi di patologie rare. Tra queste quella dedicata alle malattie metaboliche ereditarie (MetabERN).

### La rete delle malattie metaboliche

MetabERN, che all'epoca comprendeva originariamente 1.681 esperti di 69 centri fornitori di assistenza sanitaria certificati ed approvati dai Ministeri della Sanità di 18 diversi Paesi dell'UE, si è ulteriormente espansa coinvolgendo oggi ben 78 Centri in 23 Paesi Europei (Fig. 1).

Ad oggi sono 41 le associazioni pazienti che hanno aderito a MetabERN, 42 mila i pazienti coinvolti, il 68% dei quali pediatrici

---

Undici sono i centri di MetabERN in Italia. Grazie al suo vasto team multidisciplinare che comprende oltre 1.700 esperti, di cui circa il 52% specialisti, in particolare medici pediatrici e per adulti, genetisti, neurologi e medici metabolici, MetabERN fornisce assistenza per tutte le oltre 700 malattie metaboliche attualmente riconosciute. Quarantuno sono le Organizzazioni di Pazienti che ad oggi hanno aderito a MetabERN e oltre 42 mila sono i pazienti coinvolti, il 68% dei quali è rappresentato da pazienti pediatrici.

### Obiettivi e traguardi raggiunti

L'obiettivo principale di questa iniziativa è garantire un'azione coordinata e una più ampia collaborazione a livello Europeo tra i medici che seguono pazienti affetti da malattie metaboliche rare (pediatrici e/o adulti), le cui patologie richiedono una concentrazione particolare di risorse o di competenze, e le relative associazioni di pazienti, facilitando ed affrontando in modo multidisciplinare la presa in carico dei pazienti affetti da malattie metaboliche rare.

L'iniziativa si pone anche l'obiettivo di promuovere nel contempo le relative attività per la formazione e la ricerca in campo medico, la diffusione delle infor-

### Obiettivo per il prossimo triennio è garantire una rete sempre più efficiente di centri metabolici e associazioni

mazioni e la valutazione tesa ad assicurare una assistenza sanitaria efficiente, sicura e di qualità.

MetabERN rappresenta quindi un hub di riferimento europeo per la condivisione delle conoscenze, per la collaborazione tra i medici metabolici e le associazioni di pazienti, per migliorare la diagnosi precoce e il trattamento di queste malattie a livello europeo.

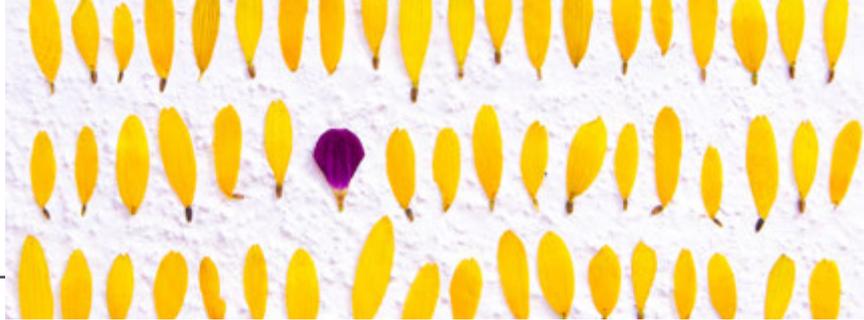
Numerosi sono stati gli sforzi e i traguardi raggiunti nei primi due anni di attività, riassunti nella [tabella 1](#). Nel prossimo triennio MetabERN continuerà il proprio impegno per garantire una rete sempre più efficiente di Centri Metabolici e associazioni di pazienti di cui potranno beneficiarne migliaia di pazienti dell'UE affetti da una patologia rara o complessa.

*Il portale della rete di riferimento europea per le malattie metaboliche ereditarie è:*

*[www.metab.ern-net.eu](http://www.metab.ern-net.eu).*

### Bibliografia

1. GU L 18 del 22.1.2000, pag. 1.
2. GU C 151 del 3.7.2009, pag. 7.
3. Direttiva 2011/24/UE del Parlamento Europeo e del Consiglio del 9 marzo 2011 concernente l'applicazione dei diritti dei pazienti relativi all'assistenza sanitaria transfrontaliera. <https://eur-lex.europa.eu/LexUriServ/LexUriServ.do?uri=OJ:L:2011:088:0045:0065:IT:PDF>.
4. Heard JM, Belleffato C, van Lingen C, Scarpa M; MetabERN collaboration group. Research activity and capability in the European reference network MetabERN. *Orphanet J Rare Dis.* 2019;14(1):119. doi: 10.1186/s13023-019-1091-8.



## UNIAMO FIMR



**Annalisa Scopinaro**  
Presidente UNIAMO FIMR

UNIAMO FIMR è la Federazione delle associazioni di pazienti affetti da malattie rare e Alleanza Nazionale Italiana di EURORDIS, European Organisation for Rare Disease. Le malattie rare ad oggi conosciute e diagnosticate, sono circa 8.000 e in Italia sono circa 800.000 le persone che ne sono affette. UNIAMO mette al centro della sua azione l'attenzione ai bisogni dei pazienti e delle loro famiglie ed è al loro fianco con il fine di *"Migliorare la qualità di vita delle persone colpite da malattia rara, attraverso l'attivazione, la promozione e la tutela dei diritti dei malati rari nella ricerca, nella bioetica, nella salute, nelle politiche sanitarie e socio-sanitarie"*. La Federazione nasce nel 1999 a Roma grazie alla volontà di 20 associazioni di pazienti con malattia rara e ad oggi conta più di 120 associazioni di pazienti d'Italia. Un rappresentante di Uniamo è nel Board di EURORDIS – Rare Diseases Europe, che raggruppa oltre 800 organizzazioni di malati rari in 70 paesi, e rappresenta più di 30 mi-

**UNIAMO promuove tavoli di lavoro interistituzionali a favore dei pazienti e delle loro famiglie attraverso un approccio partecipativo orizzontale**

lioni di malati rari. È Membro del Consiglio delle Alleanze Nazionali di EURORDIS, con cui collabora per raggiungere gli obiettivi europei RD 2030.

### **Attività di advocacy e interistituzionale**

L'attività di UNIAMO si articola in azioni di advocacy a favore dei malati rari, attraverso la stipula di patti e protocolli di intesa con le principali società scientifiche, il continuo confronto con le istituzioni politiche, le relazioni con tutti gli stakeholder del settore e la partecipazione istituzionalizzata a: Comitati (Comitato Etico di AIFA), Coordinamenti Regionali (Lombardia, Campania, Puglia, Calabria, Sicilia), gruppi di lavoro scientifici (BBMRI, Telethon) ed eventi e conferenze periodiche (Rare Diseases Hackathon, MaketoFare, Uno sguardo Raro ecc). La Federazione, inoltre, è promotrice di tavoli di lavoro a livello interistituzionale, per conciliare, fare rete e trovare un linguaggio comune (Progetto Community, 2014). Per questo motivo, ha sviluppato negli anni una precisa metodologia di lavoro: non un approccio top-down o bottom-up, ma un consesso partecipativo orizzontale che coinvolge gli attori pertinenti su tematiche determinate, per giungere attraverso una serie di incontri pro-attivi, alla condivisione di documenti frutto del contributo di ciascuno e dell'accordo di tutti.

---

Le principali attività riguardano la stipula di protocolli di intesa, le relazioni con gli stakeholder, la partecipazione a comitati, coordinamenti Regionali, eventi e gruppi di lavoro scientifici

Secondo questa metodologia, le conferenze nazionali EuroPlan-European Project for Rare Diseases National Plans Development (2009-2011 e 2012-2015) hanno portato alla condivisione da parte di rappresentanti istituzionali (Stato, Regioni, ISS, Società scientifiche, ricercatori, Orphanet Italia, Ministero della Salute) e dei pazienti del documento che è diventato la base per il Piano Sanitario Nazionale per le Malattie Rare. Inoltre, gli scopi di Europlan sono stati successivamente ripresi anche dalla biennale European Conference on Rare Diseases and Orphan Products (ECRD).

Nei 20 anni di attività sono stati prodotti una serie di documenti: la definizione condivisa di Centro di Competenza e di PDTA, il documento finale di Europlan, le posizioni emerse durante la RD Action, una Guida ai diritti esigibili, un documento sulla legge del Dopo di Noi condiviso con il Consiglio Nazionale del Notariato e Anfass, un Vademecum sulle Help Line Associative, un factsheet sullo SNE e

molto altro. Ogni anno viene elaborato il rapporto MonitoRare, con il quale si dà il conto di tutto quanto realizzato in Italia in favore delle persone con Malattia Rara, rendicontando gli obiettivi del Piano Nazionale MR.

Negli ultimi mesi, inoltre, UNIAMO ha incontrato alcuni funzionari della Direzione Generale della programmazione sanitaria del Ministero della Salute, a cui ha presentato le istanze di 7 Associazioni su LEA e riconoscimento di malattia rara, ottenendo, così, un confronto periodico su tali problematiche. Si tratta di un canale di comunicazione in cui UNIAMO si fa mediatore delle Associazioni per una azione partecipata e ad alto impatto.

Infine, la Federazione promuove e coordina progetti e attività che usufruiscono di finanziamenti sia pubblici che privati. Il bilancio è pubblicato ogni anno sul sito della Federazione ([www.uniamo.org](http://www.uniamo.org)) e consultabile, al fine di assicurare la massima trasparenza ed etica dell'azione della Federazione.



**ANNO III - N. 3 OTTOBRE 2019**  
QUADRIMESTRALE DI ATTUALITA' IN MEDICINA

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

**editore** 

**Med Point srl**

Via G.B. Giorgini, 16 - Milano

Tel. 02 3343281 - Fax 02 38002105

e-mail [medpoint srl@medpoint srl.it](mailto:medpoint srl@medpoint srl.it) - [www.malattierare.eu](http://www.malattierare.eu)

[www.medpoint srl.it](http://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 Rebora - [federica.rebora@medpoint srl.it](mailto:federica.rebora@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](http://www.pfizer.it)