

anno IV - n. 3 ottobre 2020

MR

la Rivista

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

review

La ventilazione meccanica non invasiva nei pazienti pediatrici con malattie rare: indicazioni e monitoraggio

La fibrosi cistica

l'opinione

COVID-19 e malattie rare: i bisogni delle persone durante la pandemia

Come continuare a prendersi cura di se stessi

il caso clinico

Una forma atipica di osteogenesi imperfetta: la tipo V

pagina dismorfologica

Sindromi da iperaccrescimento

letteratura

L'impatto di SARS-CoV-2 nelle MR

dalle reti italiane

La cura dei tumori rari nell'ambito della Rete Nazionale Tumori Rari e delle Reti di Riferimento Europee





L'innovazione è nel nostro DNA

La nostra **tecnologia antisenso** ha consentito di sviluppare diversi inibitori dell'mRNA, per trattare patologie ancora prive di soddisfacenti opzioni terapeutiche.

Le nostre principali aree di interesse sono:

- **L'amiloidosi ereditaria da transtiretina (hATTR)**
- **La sindrome da chilomicronemia familiare (FCS)**

Per ulteriori informazioni su Akcea Therapeutics o sui suoi prodotti contattare: medinfoIT@akceatx.com

ISTI-002/20-ITA

AKCEA[®]
THERAPEUTICS



sommario

editoriale

Apprendimento "darwiniano" *B. Bembi* 5

review

La ventilazione meccanica non invasiva nei pazienti pediatrici con malattie rare: indicazioni e monitoraggio *I. Esposito, C. Ferrero, L. Barrocu, E. Bignamini* 6

La fibrosi cistica *S. Volpi, F. Lucca* 9

l'opinione

COVID-19 e malattie rare: i bisogni delle persone durante la pandemia *A. Selicorni, G. Zampino* 16

Come continuare a prendersi cura di se stessi *E. Stasi, S. Baldovino, D. Roccatello* 17

il caso clinico

Una forma atipica di osteogenesi imperfetta: la tipo V
G. Scarano, M. Falco, F. Scarano, P. Fontana, F. Lonardo 19

pagina dimorfologica

Sindromi da iperaccrescimento *M. Massimello, E. Merati, S. Maitz* 22

il farmaco

Tafamidis: una speranza di cura per i pazienti affetti da amiloidosi cardiaca da transtiretina wild-type ed ereditaria *A. Esposito, C. Panico, M. Medaglia* 25

letteratura

L'impatto di SARS-CoV-2 nelle MR *S. Baldovino, E. Daina* 28

dalle reti italiane

La cura dei tumori rari nell'ambito della Rete Nazionale Tumori Rari e delle Reti di Riferimento Europee *P.G. Casali, A. Trama* 30

la voce delle associazioni

Attività sociali FFC-Onlus: l'impegno di volontari e donatori per sostenere la ricerca *M. Marzotto* 32

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

Massimo Medaglia Direttore S.C. Farmacia, 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

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

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

collaboratori

Generoso Andria, Napoli; **Maurizio Aricò**, Bari; **Maurizio Averna**, Palermo; **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 (arianna.nespolon@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.



Apprendimento “darwiniano”



Bruno Bembi
Medico Pediatra
e Genetista, Trieste

A priamo il terzo numero di questo 2020, quello autunnale, stagione di rientro alla vita “normale” dopo la chiusura in casa, in quella che è stata una delle più belle primavere meteorologiche dell’ultimo decennio, e la rimozione edonistica dell’estate.

Socialmente, abbiamo fatto “bene” e “male” in rapida successione, sperando che tutto fosse finito. Invece siamo ancora qua, con questo virus che non se ne vuole andare via e ci ricorda che pure noi siamo animali di questo mondo, soggetti e oggetti dell’evoluzione. Lui si trova bene in noi, è il primo insegnamento. A questa lezione la nostra risposta ha oscillato tra “Superman” e “l’Uomo Mascherato”, personaggi démodé dei fumetti di altra epoca. Tra i due è forse preferibile mimare il secondo, con una piccola mascherina che aiuta a non farci riconoscere dal “male”.

Altro insegnamento è l’incapacità di programmare per tempo, dannazione italica. Come ogni anno hanno riaperto le scuole, come ogni anno nel mese di settembre. Per mesi si è discusso della necessità dei banchi, senza per altro risolvere il problema, ma delle necessità dei “bambini speciali” non si è tenuto conto. Tutto come sempre, ma oggi ancor peggio.

Terzo insegnamento, e ultimo per questo editoriale, ci viene dalle famiglie. Come ci fanno sapere Selicorni e Zampino nell’Opinione, il tempo del coronavirus ha portato alcuni elementi di positività nella vita dei malati “rari” e delle loro famiglie. Accanto alle “normali” difficoltà quotidiane e a quelle nuove derivanti dalla pandemia (da stress familiare e sociale, da paura, dal deficit di funzionamento dei servizi) sono però emersi due dati positivi: 1) numero di contagi e gravità dell’infezione non appaiono particolarmente elevati nei malati rari; 2) in una percentuale rilevante di casi viene segnalato un miglioramento della qualità delle relazioni familiari derivata dall’aumento del tempo trascorso insieme.

Sono osservazioni importanti, da una parte riflettono la buona rete di cura che il sistema sanitario italiano ha sviluppato nel settore delle malattie rare e questo deve essere un orgoglio del Paese, dall’altra parte sottolineano la necessità di ripensare ai modi e tempi del vivere quotidiano. Ritorna il tema darwiniano: il nostro modo di vivere seleziona nuovi patogeni? È sostenibile per la biosfera nel suo complesso? Per quanto ancora? È meglio Superman o l’Uomo Mascherato?

Abbiamo infine necessità di occuparci delle “normali” patologie rare. Questo numero autunnale ci offre una serie di contributi di rilievo sulle condizioni rare dell’apparato scheletrico, facendoci conoscere una forma rara di osteogenesi imperfetta e aprendo una finestra sul tema delle sindromi da iperaccrescimento. Entra poi nel mondo delle small-molecules terapeutiche, facendoci conoscere il tafamidis, farmaco progettato per stabilizzare la transtiretina, proteina la cui degradazione patologica favorisce la formazione dei depositi di amiloide. Il viaggio nelle reti delle malattie rare incontra le Reti Nazionale ed Europea dei Tumori Rari, illustrando uno sviluppo rilevante delle corrispondenti reti dei tumori generali, due delle più antiche e strutturate reti di malattia esistenti.

Infine il numero si completa con il report della Fondazione per la Ricerca sulla Fibrosi Cistica, un modello di impegno laico per lo sviluppo di una ricerca di qualità e per la diffusione della cultura di attenzione sociale nel campo delle malattie rare.

Con impegno seguiamo la nostra strada, coltivando una cultura scientifica che sia vicina alla vita dei cittadini e dei malati rari, mascherandoci nei momenti e posti giusti per battere la pandemia del “male”.

La ventilazione meccanica non invasiva nei pazienti pediatrici con malattie rare: indicazioni e monitoraggio



Irene Esposito, Cinzia Ferrero, Laura Barrocu, Elisabetta Bignamini
SC Pneumologia presidio Regina Margherita, AOU Città della Salute e della Scienza di Torino

La ventilazione non invasiva (NIV) (Fig. 1) in età pediatrica trova indicazione in tutte le situazioni in cui si verifichi un'alterazione della bilancia forza carico della meccanica respiratoria. Ciò avviene per un deficit di pompa ventilatoria (es. alterazioni muscolo-scheletriche), per patologie parenchimali polmonari (es. patologie primitive come la fibrosi cistica) o per un alterato controllo centrale della respirazione, con conseguente quadro di ipercapnia agli scambi gassosi (Tab. 1). Il meccanismo patogenetico non si differenzia da quanto riportato nella popolazione adulta.

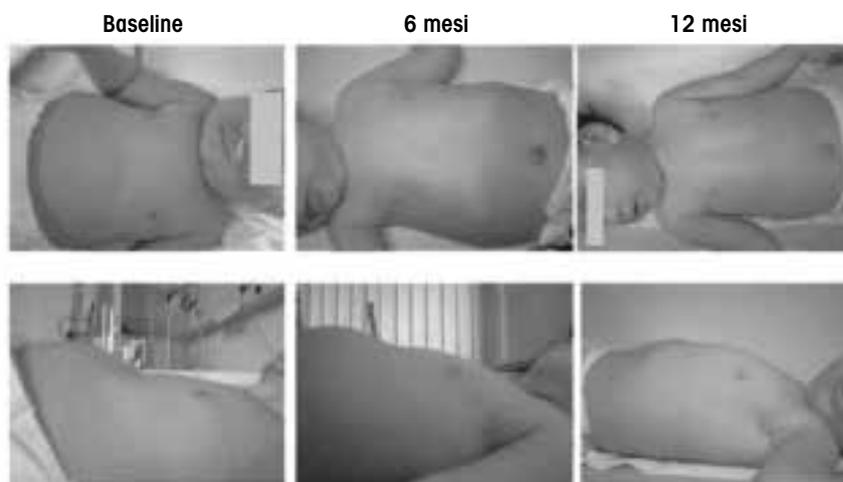
Risulta, inoltre, importante nel bambino il trattamento ventilatorio "pre-ventivo", quindi con scambi respiratori conservati, nei casi di patologie neu-

romuscolari o muscolo-scheletriche in cui la ventilazione stessa possa aiutare lo sviluppo della parete toracica e prevenire o ritardare lo sviluppo di insufficienza respiratoria (Fig. 1).

Caratteristicamente nel bambino, lo stato di insufficienza respiratoria può essere misconosciuto o sottovalutato, in particolar modo se presente in pa-

tologie complesse, con grave impatto sulla qualità di vita del paziente e della sua famiglia. Esistono, inoltre, condizioni favorevoli all'insufficienza respiratoria, soprattutto nel primo anno di vita, quali ad esempio il diametro stesso delle vie aeree e la facile collassabilità, lo scarso controllo del tono delle vie aeree superiori, la ridotta venti-

Fig. 1 NIV: variazioni della gabbia toracica al tempo 0, 6 mesi e 12 mesi dopo inizio precoce



Modificata da Chalwin M, et al. Arch Dis Child 2011

La NIV trova indicazione in tutte le situazioni in cui si verifichi un'alterazione della bilancia forza carico della meccanica respiratoria

Tab. 1 **Patologie che più frequentemente possono causare insufficienza respiratoria ipercapnica**

Alte e basse vie aeree	Patologie ostruttive delle alte vie aeree: - sindromi cranio-facciali, laringotracheomalacia, paralisi delle corde vocali Patologie polmonari croniche: - ipoplasia polmonare, fibrosi cistica, patologia respiratoria cronica neonatale
Gabbia toracica	Grave cifoscoliosi, deformità della gabbia toracica, distrofia toracica
Neuromuscolari	Patologie del motoneurone: - atrofia muscolo spinale (SMA tipo 1, tipo 2, tipo 3), amiotrofia spinale con paralisi diaframmatica (SMARD) Patologie della giunzione neuromuscolare: - miastenia gravis, miastenia congenita Distrofie muscolari progressive (es. Duchenne) Distrofie muscolari congenite (es. alfa-distroglicanopatie) Miopatie congenite: - miopatia nemalinica, miopatia centronucleare/miotubulare, miopatia miofibrillare Miopatie metaboliche: - esencefalo, miopatia mitocondriale, glicogenopatia tipo 2 – malattia di Pompe, miopatie da accumulo di lipidi Lesione spinale cervicale (alta, sopra C3): - traumatica, tumorale, chirurgica, siringomielia, mielite trasversa Patologie dei nervi periferici (principalmente paralisi del nervo frenico)
Ipoventilazione centrale	Congenita: - sindrome da ipoventilazione centrale congenita (CCHS, snd di Ondine), Rapid-Onset Obesity with Hypothalamic Dysfunction, Hypoventilation, and autonomic Disregulation (ROHAD) Acquisita: - lesione a livello del tronco di origine traumatica, tumorale, emorragica, post-chirurgica, post-ischemica, post-radioterapica Arnold Chiari tipo 2, Mielomeningocele

Lo stato di insufficienza respiratoria può essere misconosciuto o sottovalutato se presente in patologie complesse

lazione collaterale, l'instabilità della parete toracica. L'obiettivo della NIV sarà pertanto quello di:

- consentire ai muscoli respiratori di riposare in caso di fatica respiratoria (es. patologie ostruttive delle alte o basse vie respiratorie)
- supportare o sostituire il lavoro respiratorio nel caso di debolezza muscolare (es. malattie neuro-muscolari)
- mantenere una ventilazione efficace in caso di un alterato controllo centrale della ventilazione
- permettere un armonico sviluppo

della cassa toracica

- ridurre le infezioni respiratorie intercorrenti.

Per le controindicazioni si rimanda a quanto riportato in Letteratura.

Inizio della ventilazione a lungo termine, principali modalità

Le modalità di inizio della ventilazione si distinguono in mandatoria ed elettiva. Mandatoria, per impossibilità allo svezzamento dalla ventilazione meccanica invasiva iniziata in seguito ad un evento acuto, ed elettiva, in presenza delle sopracitate cause.

Come nell'adulto, nel bambino possono essere utilizzate diverse modalità di NIV, il modello principalmente utilizzato è quello a pressione positiva con controllo di pressione. Ciò significa che il ventilatore promuove gli atti respiratori erogando una pressione positiva, stabilita e costante ad ogni atto respiratorio, attraverso le vie aeree per mezzo di una interfaccia strettamente aderente. Recentemente sono nate modalità miste presso-volumetriche che consentono di assicurare un volume target adatto ai bambini mediante l'impostazione di pressioni minime e massime.

Perché la ventilazione sia adeguata è necessario creare un circuito chiuso tra il ventilatore e il paziente. Per ottenere questo il ventilatore viene collegato al paziente attraverso un circuito (tubo) cui si collega l'interfaccia (maschera) che viene a diretto contatto col paziente. Possono essere usate maschere nasali, oronasali o facciali, cuscinetti endo-nasali o boccagli. Soprattutto nei primi anni di vita dove il volume corrente è molto piccolo, è importante che lo spazio morto della maschera sia ridotto. Inoltre, poiché la crescita del massiccio facciale nel primo anno di vita è molto rapida, può essere necessario cambiare le dimensioni della maschera anche più di una volta al mese e cambiare regolarmente i punti di pressione per la prevenzione dell'ipoplasia del 1/3 medio del massiccio facciale.

I circuiti, che nel pediatrico presentano diametro ridotto rispetto all'adulto (15 mm), possono essere come nell'adulto bitubo (tubo inspiratorio ed espiratorio), monotubo con valvola espiratoria o monotubo con perdite intenzionali. La differenza sostanziale sta nella modalità di eliminazione dell'espriato e quindi dell'anidride carbonica. Grazie all'avanzamento

dei software e delle caratteristiche dei ventilatori le prestazioni dei ventilatori con i diversi circuiti risultano sostanzialmente sovrapponibili (Fig. 2).

Domiciliazione e follow-up

I requisiti per avviare il bambino e la sua famiglia alla domiciliazione in ventilazione a lungo termine, sono rappresentati principalmente da: situazione clinica e terapia medica stabile, adeguata ossigenazione, in aria ambiente o con minima integrazione di ossigeno, adeguato apporto nutrizionale, capacità di liberarsi dalle secrezioni bronchiali autonomamente o con ausili fisioterapici, buon adattamento al ventilatore domiciliare e all'interfaccia. Dovrà essere richiesto un consenso informato, i genitori e l'eventuale caregiver non familiare devono essere formati per poter assolvere alle particolari necessità del bambino e a domicilio devono essere assicurati un adeguato piano assistenziale, nell'ambito di una rete territoriale strutturata ed informata, ed il supporto tecnico necessario alla manutenzione dei presidi in uso. Dopo la domiciliazione il bambino continuerà a crescere richiedendo un'attenta rivalutazione per un eventuale svezzamento dal ventilatore o per l'adeguamento della ventilazione al peso corporeo o a causa della progressione della patologia.

Bibliografia

- Chatwin M, Bush A, Simonds A K. Outcome of goal-directed non-invasive ventilation and mechanical insufflation/exsufflation in spinal muscular atrophy type I. Arch Dis Child 2011;96:426-432.
- Simond AK. ERS handbook Noninvasive Ventilation, 2015.
- Rochweg B, Brochard L, Elliott MW, et al. Official ERS/ATS clinical practice guidelines: noninvasive ventilation for acute respiratory failure. Eur Respir J 2017; 50: 1602426.
- Fauroux B, Lofaso F. Noninvasive mechanical ventilation in Children. Eur Respir Mon 2001;16:244-258.
- Navalesi P, Fanfulla F, Frigerio P, et al. Physiologic evaluation of noninvasive mechanical ventilation delivered with three types of masks in patients with chronic hypercapnic respiratory failure. Crit Care Med. 2000;28(6):1785-90.
- Linee guida per la ventilazione meccanica a pressione positiva domiciliare e le dimissioni protette del paziente pediatrico con insufficienza respiratoria cronica Fabrizio Racca, Cesare Gregoretti, Giorgio Cordola, Elisabetta Bignamini, V. Marco Ranieri, Maria Maspoli. Multidisciplinary Respiratory Medicine 2006; 2: 46-83.
- Make BJ, Hill NS, Goldberg AI, et al. Mechanical ventilation beyond the intensive care unit. Re-report of a consensus conference of the American College of Chest Physicians. Chest 1998;113(5):289S-344S.

Fig. 2 **Assemblaggio di ventilatore/interfaccia nasale**



Nel bambino il modello di NIV più impiegato è quello a pressione positiva con controllo di pressione

La frequenza ottimale delle visite periodiche deve essere individualizzata per ciascun bambino, indicativamente, fatto salvo il primo controllo post domiciliazione, ogni 4-6 mesi nel primo anno di vita, ogni 4-8 mesi tra il secondo e il quarto e ogni 6-12 mesi dopo il quarto anno. È opportuno che, almeno una volta all'anno, i pazienti vengano sottoposti ad esami per valutare la progressione o risoluzione della patologia che ha condotto alla NIV.

Gli esami effettuati ai controlli variano in base alla patologia di base, all'età e alla collaborazione del paziente, ma in genere comprendono:

- Anamnesi per sintomi di ipoventilazione notturna, insufficienza respiratoria o disfunzione bulbare
- Esame obiettivo cardio-polmonare con SaO₂% e tCO₂ + peso e altezza
- FVC seduto e supino, se FVC seduto < 80% teorico effettuare MIP e MEP
- Picco della Tosse
- Rx torace + ematochimici
- Saturimetria notturna o nei casi dubbi, se sintomi di ipoventilazione notturna o sospette apnee-ipopnee, polisonnografia con monitoraggio tCO₂
- EGA arterioso o di sangue capillare arterializzato

Conclusioni

La NIV ha cambiato la storia naturale e la qualità della vita di molti bambini affetti da malattie rare e delle loro famiglie. Il presente contributo ha il solo scopo di descrivere alcuni aspetti di questa pratica che è molto più complessa, per farla conoscere e considerare come opportunità terapeutica, in senso lato, per tutti quei bambini, affetti da malattie rare, in cui la compromissione della funzione respiratoria viene poco considerata o addirittura accettata come ineluttabile conseguenza della malattia.

La fibrosi cistica



Sonia Volpi, Francesca Lucca

Centro di Riferimento Regionale per la Fibrosi Cistica, Azienda Ospedaliera Universitaria Integrata, Verona

La fibrosi cistica (FC) è una malattia genetica a trasmissione autosomica recessiva e coinvolgimento multisistemico, che colpisce principalmente l'apparato respiratorio e intestinale (1-3).

L'incidenza di FC varia nelle diverse etnie (1). In Italia, i dati riportano un'incidenza compresa tra 1/2.730 e 1/3.170 nati (4), per un totale di 5.362 pazienti (5).

Il gene responsabile della malattia, scoperto nel 1989 (6), si trova sul braccio lungo del cromosoma 7 (7q31.2), si estende per oltre 250.000 basi e contiene 27 esoni. La funzione principale della proteina codificata, chiamata Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator (CFTR), riguarda il trasporto transmembrana del cloro. Ad oggi sono state individuate più di 2.000 mutazioni del gene CFTR (7).

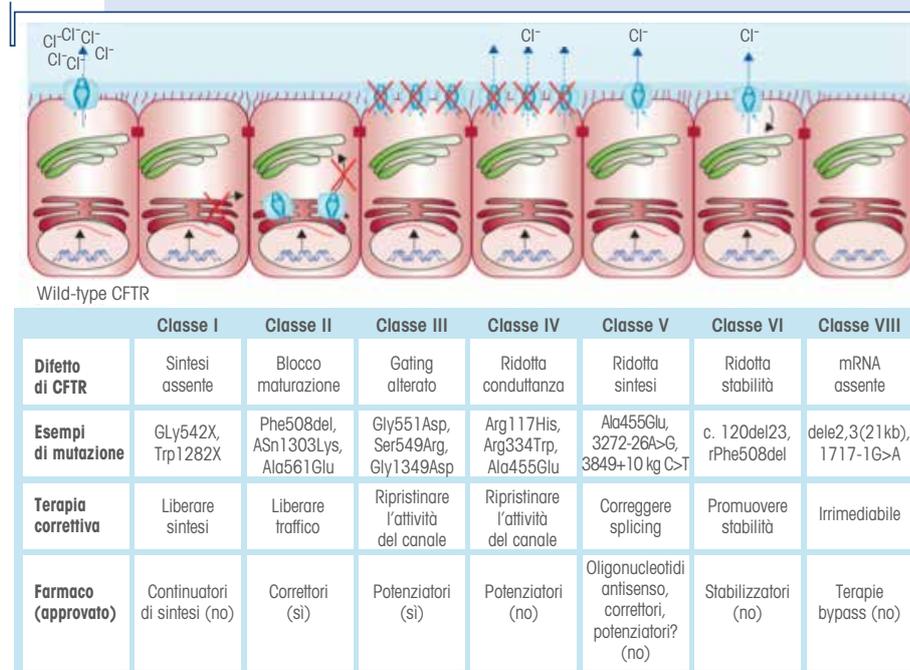
Le mutazioni di classe I-III sono caratterizzate da incidenza maggiore di ileo da meconio, insufficienza pancreatica, deterioramento della funzione polmonare

Le mutazioni del CFTR sono state classificate in base al difetto funzionale che comportano a livello della proteina CFTR in sette classi (Fig. 1).

Le mutazioni di classe I, II e III sono comunemente associate a fenotipo più severo, con incidenza maggiore di ileo da meconio, insufficienza

pancreatica, malnutrizione, deterioramento precoce e severo della funzione polmonare, malattia epatica grave. Le classi IV e V sono invece associate a malattia polmonare lieve, a funzionalità pancreatica conservata e ad una aspettativa di vita maggiore, e tendono a risultare

Fig. 1 **Classi di mutazioni di CFTR**



De Boeck K. Lancet Respir Med 2016

fenotipicamente dominanti nel caso si presentino in associazione alle mutazioni di classe I-III (9,10).

CFTR è una proteina della famiglia delle ATP Binding Cassette che utilizza ATP cellulare per regolare il flusso del cloro e di altri anioni attraverso la membrana.

CFTR è espresso nelle cellule epiteliali delle vie aeree, del digerente, delle ghiandole sudoripare, e del genito-urinario. Si trova a livelli inferiori anche in cellule non epiteliali, in tessuti non coinvolti dalla malattia, come cornea, endotelio vascolare, dove forse l'espressione di altri geni è in grado di compensare la perdita del CFTR (11). Nei dotti sudoripari CFTR guida il riassorbimento di sali, mentre nell'epitelio intestinale, nei dotti pancreatici e nelle vie respiratorie, è promotore della secrezione di ione cloro e bicarbonato.

Manifestazioni cliniche

Gli aspetti clinici correlano con l'attività residua di CFTR. I pazienti con meno dell'1% di attività hanno malattia polmonare e insufficienza pancreatica; la funzione pancreatica è risparmiata con il 5% di attività residua; individui con più del 10% di attività presentano assenza bilaterale congenita dei deferenti (CBAVD) o pancreatite cronica idiopatica (1).

Le manifestazioni cliniche della malattia sono caratterizzate dalla presenza di secrezioni esocrine mucose dense che portano, nel caso dell'apparato respiratorio, ad una malattia

Gli aspetti clinici correlano con l'attività residua di CFTR: le modalità di comparsa, l'entità dei sintomi e il decorso sono molto variabili

polmonare cronica ostruttiva con evoluzione verso l'insufficienza respiratoria (12).

Alcuni tratti della malattia hanno una bassa penetranza (ileo da meconio, malattia epatica, diabete), altri hanno una variabile espressività (malattia polmonare), con un ampio spettro di gravità.

Le modalità di comparsa, l'entità dei sintomi e il decorso sono molto variabili.

Apparato respiratorio

I pazienti possono restare asintomatici a lungo o avere intermittenti e prolungate infezioni respiratorie (1,13).

La pneumopatia evolve con fasi acute o subacute, dette di esacerbazione polmonare, le quali possono richiedere l'ospedalizzazione.

L'insufficienza respiratoria, il cor polmonare sono l'evoluzione naturale della malattia.

Il quadro clinico viene anche influenzato dall'infezione e/o colonizzazione delle vie respiratorie da parte di batteri in prevalenza gram negativi (*P. aeruginosa*, *B. cepacia*, *A. xylosoxidans*, *S. maltophilia*).

La valutazione periodica dei pazienti FC include i test di funzionalità polmonare, spirometria, pletismografia, DLCO, N2-Multiple Breath Washout, colture per i patogeni associati a FC nelle vie respiratorie e HRCT.

Apparato gastrointestinale

Nell'intestino la disfunzione di CFTR comporta una disidratazione del lume intestinale con possibili manifestazioni occlusive sia a carico del tenue che del crasso (14,15).

A livello della colecisti e vie biliari l'alterata secrezione di sali e acqua può condurre a colecistiti e colelitiasi.

La disfunzione epatica si ritrova nel 30% dei pazienti, ma la cirrosi biliare con insufficienza epatica è sintomatica solo nel 2-3% con ittero, ascite,

La pneumopatia evolve con fasi acute o subacute di esacerbazioni polmonari che possono richiedere ospedalizzazione

ematemesi da varici, ipersplenismo. Circa il 90% dei pazienti presenta insufficienza pancreatica esocrina, causa di malassorbimento, steatorrea, difetto accrescitivo ma facilmente correggibile con l'estratto pancreatico di sintesi; il diabete correlato a FC (CFRD), considerato un'entità clinica distinta dal diabete tipo 1 e 2, ha invece una prevalenza molto inferiore, 19% negli adolescenti e 40-50% negli adulti, rispettivamente (16).

Apparato riproduttivo

Pubertà ritardata: comune sia nel maschio che nella femmina con FC. Azoospermia nel 95%, amenorrea secondaria, cervicite e accumulo di muco cervicale denso nelle femmine con conseguente riduzione della fertilità. La gravidanza in FC è descritta però con sempre più frequenza ed il FEV1% pre-gravidanza sembra essere il predittore di outcome più utile (17,18).

Ghiandole sudoripare

L'eccessiva perdita di sali può predisporre i bambini a squilibri elettrolitici, specialmente durante episodi di gastroenterite o in presenza di temperature elevate, e provocare disidratazioni anche gravi con alcalosi ipocloremica (1).

Diagnosi

Algoritmo diagnostico

La diagnosi di FC si basa sulla combinazione di manifestazioni cliniche con il rilievo di anomalie di CFTR ad uno dei tre test diagnostici validati.

Questi comprendono il test del sudore (con cloro e sodio superiori ai limiti di norma), l'analisi genetica che si considera positiva quando identifica due mutazioni che causano la malattia, lo studio della differenza di potenziale elettrico transepiteliale nelle mucose respiratorie o intestinali (Fig. 2).

Screening neonatale

La metodologia è varia e include il test del tripsinogeno immunoreattivo (IRT) combinato con l'analisi del DNA, IRT ripetuto (double IRT testing) e il test della proteina associata alla pancreatite (PAP). La conferma definitiva o l'esclusione della diagnosi viene comunque affidata al test del sudore, con richiamo del neonato a 20-30 giorni di vita. Questo screening raggiunge una sensibilità del 90%. È una metodica ormai diffusa in quasi tutte le regioni d'Italia. Lo screening consente la presa in carico da parte di centri specializzati più precocemente che con la diagnosi fatta per sintomi (19).

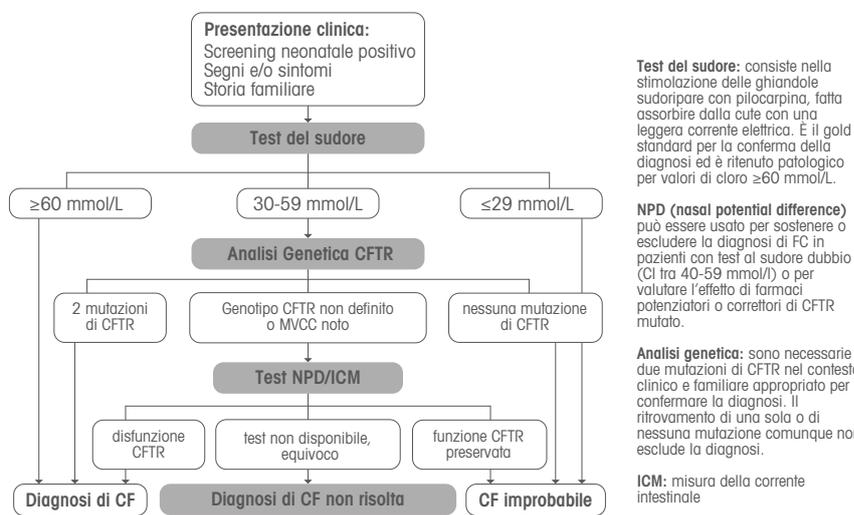
Screening del portatore

Lo screening al portatore è stato storicamente riservato nel caso di anamnesi familiare positiva per CF, o nel caso di partner di soggetti affetti da CF. In alcune regioni è stato proposto uno screening di popolazione, il cui vantaggio principale è di individuare adulti eterozigoti e consentire in tal modo scelte riproduttive informate, in seguito a counseling genetico (20).

Terapia

Capisaldi del trattamento dopo la diagnosi sono l'educazione del paziente e della famiglia, e un follow-up intensivo con controlli ogni 2-3 mesi. L'approccio è multidisciplinare e finalizzato a promuovere la clearance delle secrezioni, gestire le infezioni polmonari, mantenere un adeguato

Fig. 2 Algoritmo diagnostico di FC



Modificato da Farrell PM, et al. J Pediatr. 2017

La diagnosi si basa sulla combinazione di manifestazioni cliniche con il rilievo di anomalie di CFTR ad uno dei tre test diagnostici validati

stato nutrizionale, supplire alle carenze nutritive legate al malassorbimento, prevenire l'ostruzione intestinale, mantenere l'omeostasi glucidica, per conservare una condizione clinica stabile per periodi prolungati.

Tattamento della malattia polmonare

Sono fondamentali il controllo delle infezioni tramite l'analisi colturale dell'escreato bronchiale o dell'aspirato faringeo, il monitoraggio della funzionalità respiratoria e le vaccinazioni, soprattutto verso i patogeni che coinvolgono l'apparato respiratorio.

Il trattamento si avvale di terapie non farmacologiche, quali la fisioterapia respiratoria e l'esercizio fisico, e farmacologiche quali antibiotici inalatori o sistemici, antinfiammatori steroidei inalatori e sistemici, e non steroidei sistemici, broncodilatatori

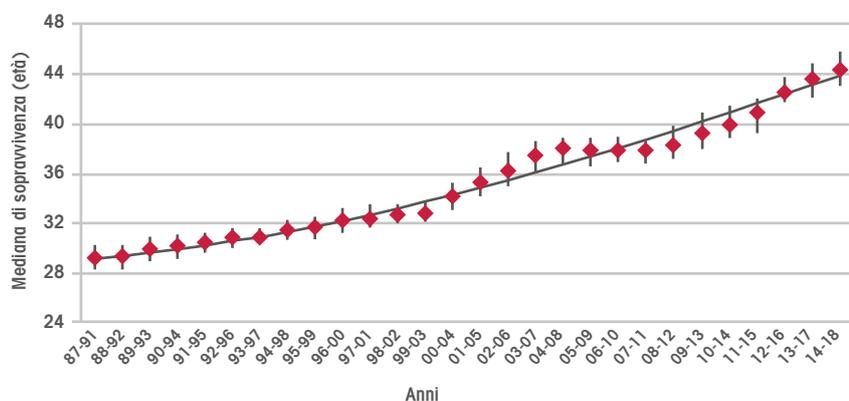
inalatori a breve e lunga durata d'azione, e mucolitici.

L'ossigeno-supplementazione si rende necessaria negli stadi avanzati di malattia, inizialmente nelle ore del riposo notturno e durante lo sforzo, poi con il progredire della patologia, anche a riposo.

Il supporto ventilatorio con CPAP o BiPAP può essere un valido ausilio per la fisioterapia, ma può diventare un provvedimento necessario ai fini della ventilazione nelle fasi avanzate di malattia e insufficienza respiratoria.

Il trapianto polmonare è l'ultimo step terapeutico e risulta vantaggioso quando la sopravvivenza stimata a 5 anni senza trapianto risulta inferiore al 30%. Indicazioni al trapianto sono: insufficienza respiratoria cronica con ossigenodipendenza, FEV1 < 30% del predetto, rapido declino del FEV1

Fig. 3 Mediana di sopravvivenza dei pazienti con FC per coorti di 5 anni



Cystic Fibrosis Foundation Patient Registry: Annual data report 2018

Grazie alle recenti innovazioni terapeutiche la sopravvivenza dei pazienti FC è molto migliorata ed è destinata ad aumentare ulteriormente

con particolare attenzione da rivolgere ai pazienti giovani, o con emottisi, pneumotorace refrattario o ricorrente e aumento della frequenza delle esacerbazioni.

Recentemente sono entrati a far parte del protocollo terapeutico FC nuovi farmaci che modulano la funzione del CFTR.

I farmaci potenziatori, di cui ivacaftor è stato il primo approvato dalla FDA nel 2012, sono molecole che aumentano la probabilità di apertura del canale CFTR, migliorandone la conduttanza, fino al 35-40% dell'attività normale (21,22); sono pertanto

indicati nelle mutazioni gating, in cui il CFTR è presente sulla membrana cellulare ma presenta un difetto di apertura o una conduttanza ridotta. L'utilizzo di ivacaftor nelle mutazioni gating come G551D ha dimostrato prolungato beneficio in termini di test del sudore, FEV1, BMI e frequenza di esacerbazioni.

Sono successivamente state sviluppate molecole che agiscono da correttori, con un'attività rescue sul ripiegamento e sul trasporto del CFTR, che risultando più stabile, viene trasportato sulla membrana plasmatica. La combinazione di ivacaftor

con il correttore lumacaftor, approvata nel 2015 dalla FDA per soggetti omozigoti per F508del, ha mostrato vantaggi a breve e lungo termine sulla funzionalità polmonare soprattutto come riduzione del declino polmonare annuo atteso, e sul BMI (23,24).

La combinazione di ivacaftor con un altro correttore, tezacaftor, è stata approvata dalla FDA nel 2018 per pazienti maggiori a 12 anni con F508del in omozigosi, o in eterozigosi con funzione residua, con beneficio sulla funzione respiratoria e sulla qualità di vita (25).

La triplice combinazione di elexcaftor/tezacaftor/ivacaftor è l'ultimo dei farmaci approvati dalla FDA, nel 2019, e dall'EMA ad agosto 2020, per i pazienti con F508del in omozigosi, o in eterozigosi con funzione minima, dopo i promettenti risultati in termini di aumento del FEV1, riduzione di cloro al test del sudore, e miglioramento dei punteggi di qualità di vita, con un profilo di sicurezza accettabile (26).

Prognosi

Grazie a queste innovazioni terapeutiche la sopravvivenza dei pazienti FC è molto migliorata negli ultimi decenni. Gli ultimi dati della CF Foundation americana descrivono una mediana di sopravvivenza per i nati nel 2018 di 47,4 anni (IC 95% 44,2-50,3 anni) destinata ulteriormente ad aumentare grazie alle nuove terapie (Fig. 3).

Bibliografia

1. Egan ME, et al. Cystic fibrosis. In: Nelson TEXTBOOK of PEDIATRICS 20th EDITION. Elsevier Ltd; 2016:3106-3123.
2. Elborn JS. Cystic Fibrosis. *Lancet*. 2016;388:2519-2531.
3. Braggion C, Piacentini G, Boner AL. Fibrosi cistica. In: Edra, ed. Rugarli. *Medicina Interna Sistemática*. Vol 1; 2017:482-490.
4. Castellani C, Massie J, Sontag M, et al. Newborn screening for cystic fibrosis. *Lancet Respir Med*. 2016;4(8):653-661.
5. Giordani B, Amato A, Mojo F, et al. Gruppo di lavoro RIFC. Italian Cystic Fibrosis Registry (ICFR). Report 2015-2016. *Epidemiol Prev*. 2019 Jul-Aug;43(4S1):1-36.
6. Kerem B, Rommens JM, Buchanan JA, et al. Identification of the cystic fibrosis gene: genetic analysis. *Science* (80-). 1989;121(August):245:1073-80
7. Cystic Fibrosis Genetic Consortium. Cystic Fibrosis Genetic Data Base. URL: <http://www.genet.sickkids.on.ca/cffr>.
8. De Boeck K, Amaral MD. Progress in therapies for cystic fibrosis. *Lancet Respir Med*. 2016;4(8):662-674.
9. Castellani C, Cuppens H, Macek M, et al. Consensus on the use and interpretation of cystic fibrosis mutation analysis in clinical practice. *J Cyst Fibros*. 2008;7(3):179-196.
10. Fajac I, De Boeck K. New horizons for cystic fibrosis treatment. *Pharmacol Ther*. 2017;170:205-211.
11. Treize AEO: Exquisite and Multilevel Regulation of CFTR Expression. In: *Cystic Fibrosis in the 21st Century*. Bush A, Alton EFWF, Davies JC, Griesenbach U, Jaffe A eds. *Prog Respir Res*. Basel, Karger, 2006, vol 34, pp 11-20.
12. Boucher RC. Airway Surface Dehydration in Cystic Fibrosis: Pathogenesis and Therapy. *Annu Rev Med*. 2007;58(1):157-170.
13. Katkin J. Cystic fibrosis: Clinical manifestations and diagnosis. *Up to Date* 2019.
14. Gorter RR, Karimi A, Sleeboom C, et al. Clinical and genetic characteristics of meconium ileus in newborns with and without cystic fibrosis. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2010;50(5):569-572.
15. Dray X, Bienvenu T. Distal Intestinal Obstruction Syndrome in Adults with Cystic fibrosis. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2004;15(04):175-182.
16. Kelly A, Moran A. Update on cystic fibrosis-related diabetes. *J Cyst Fibros*. 2013;12(4):318-331.
17. Dupuis A, Corey M, Tullis DE. Pregnancy in Cystic Fibrosis * Fetal and Maternal Outcome. *Chest*. 2000;118(1):85-91.
18. Thorpe-Beston JG: Fertility, Contraception, Incontinence and Pregnancy. In: *Cystic Fibrosis in the 21st Century*. Bush A, Alton EFWF, Davies JC, Griesenbach U, Jaffe A eds. *Prog Respir Res*. Basel, Karger, 2006, vol 34, pp 264-269.
19. Farrell PM, White TB, Ren CL, et al. Diagnosis of Cystic Fibrosis: Consensus Guidelines from the Cystic Fibrosis Foundation. *J Pediatr*. 2017;181:S4-S15.e1.
20. Castellani C, Massie J. Newborn screening and carrier screening for cystic fibrosis: alternative or complementary? *Eur Respir J*. 2014;43(1):20-23.
21. Harutyunyan M, Huang Y, Mun K-S, et al. Personalized medicine in CF: from modulator development to therapy for cystic fibrosis patients with rare CFTR mutations. *Am J Physiol Cell Mol Physiol*. 2018;314(4): L529-L543.
22. Boyle MP, De Boeck K. A new era in the treatment of cystic fibrosis: Correction of the underlying CFTR defect. *Lancet Respir Med*. 2013;1(2):158-163.
23. Wainwright CE, Elborn JS, Ramsey BW. Lumacaftor-ivacaftor in Patients with Cystic Fibrosis Homozygous for Phe508del CFTR. *N Engl J Med*. 2015;373(18):1783-1784.
24. Konstan MW, McKone EF, Moss RB, et al. Assessment of safety and efficacy of long-term treatment with combination lumacaftor and ivacaftor therapy in patients with cystic fibrosis homozygous for the F508del-CFTR mutation (PROGRESS): a phase 3, extension study. *Lancet Respir Med*. 2017;5(2):107-118.
25. Donaldson SH, Pilewski JM, Griese M et al. Tezacaftor/ivacaftor in subjects with cystic fibrosis and F508del/F508del-CFTR or F508del/G551D-CFTR. *Am J Respir Crit Care Med*. 2018;197(2):214-224.
26. Keating D, Marigowda G, Burr L, et al. VX-445-Tezacaftor-Ivacaftor in Patients with Cystic Fibrosis and One or Two Phe508del Alleles. *N Engl J Med*. 2018;379(17):1612-1620.
27. Cystic Fibrosis Foundation Patient Registry: Annual data report 2018. <https://www.cff.org/Research/Researcher-Resources/Patient-Registry/2018-Patient-Registry-Annual-Data-Report.pdf>

LABORATORIO, RICERCA E SPERIMENTAZIONE CLINICA SENZA TREGUA. INDAGHIAMO IL RUOLO DELLE MUTAZIONI GENETICHE E SVILUPPIAMO NUOVI TRATTAMENTI PER NON LASCIARE SOLO CHI LOTTA CONTRO UNA MALATTIA RARA.

NOI DICIAMO SCIENZA.



Breakthroughs that change patients' lives™

MATTIA VIVE A MILANO, HA 5 ANNI E CONVIVE DALLA NASCITA CON UNA MALATTIA RARA DI ORIGINE GENETICA. UN'INFANZIA DIFFICILE TRA TERAPIE E RINUNCE. LA VITA DI MATTIA È PERÒ CAMBIATA GRAZIE AI PROGRESSI SCIENTIFICI: OGGI PUÒ SOGNARE DI SALTARE COME I SUOI COETANEI.

TU DICI SALTARE.

TRADUCIAMO LA SCIENZA IN VITA.



#TRADUCIAMOLASCIENZAINVITA

pfizer.it



COVID-19 e malattie rare: I bisogni delle persone durante la pandemia



Angelo Selicorni¹, Giuseppe Zampino^{2,3}

¹UOC Pediatria ASST Lariana, Como; ²UOC Pediatria, Fondazione Policlinico Universitario A Gemelli - IRCCS Roma;
³Università Cattolica del Sacro Cuore - Roma

La pandemia da COVID-19 ha avuto un impatto devastante sulla popolazione in Italia con 232.741 persone infettate e 35.477 decessi (dati Fondazione GIMBE al 30.8.20). Ciò ha portato il Governo Italiano a disporre un lockdown nazionale a partire dal 9 marzo sino al 3 maggio 2020. Tutto l'apparato sanitario è stato fortemente condizionato da questo evento e dalle conseguenti scelte operate. Molte strutture ospedaliere sono state sostanzialmente riconvertite in degenze per pazienti COVID e tutte le prestazioni ambulatoriali specialistiche non urgenti e le stesse prestazioni riabilitative sono state sospese sine die.

Sulla vita dei pazienti ha pesato la trasformazione dell'offerta sanitaria e la chiusura delle attività routinarie elettive

Le conseguenze di questo stato delle cose sull'intera popolazione, e su quella pediatrica in particolare, sono state varie e pesanti. In questo contesto si colloca il variegato mondo dei pazienti affetti da malattie rare che spazia dall'età pediatrica a quella adulta ed include condizioni estremamente differenti tra loro in termini di impatto clinico, prognosi, disabilità associate e comorbidità potenziali.

In un clima di grandissima incertezza conoscitiva, una delle domande che ha maggiormente affannato la popolazione dei malati rari riguardava la possibile maggior suscettibilità di questa categoria di pazienti cronici all'infezione da COVID-19 e, qualora infettati, un possibile decorso più drammatico di questi pazienti. Questo dilemma ha coinvolto sia l'età pediatrica che quella adulta.

In assenza di survey globali dedicate, le informazioni raccolte attraverso questionari ad hoc sembrano aver fornito dati rassicuranti: in ambito pediatrico il trend seguito dai bambini con condizioni rare e disabilità ha rispettato quello generale, minor numero di contagi e minor gravità dell'infezione quando contratta, ma nemmeno in età adulta sono scattati particolari allarmi.

Ciò che invece ha pesato fortemente sulla vita dei malati rari è stata la trasformazione dell'offerta sanitaria e la necessaria chiusura delle attività routinarie elettive. Una survey promossa dal Centro Nazionale Malattie Rare (CNMR) e UNIAMO Federazione Italiana Malattie Rare Onlus, dal 23 marzo al 5 aprile 2020, ha raccolto 1174 questionari: il 52% dei rispondenti ha dichiarato di aver rinunciato a terapie ospedaliere per non essere esposti al contagio. Tra questi il 55% ha rinunciato perché consigliati dal medico del centro di expertise, dal medico di medi-

cina generale o dal pediatra di libera scelta, mentre il 44% delle persone ha deciso autonomamente di sospendere le terapie ospedaliere.

Di fatto il 46% dei rispondenti ha riscontrato problemi nella continuità assistenziale o terapeutica. Anche dati più allargati inerenti le persone con disabilità dimostrano come "194.000 pazienti abbiano subito una sospensione dei ricoveri e/o una dimissione precoce in ambito riabilitativo in 10 differenti Paesi dell'Unione Europea. Per quanto riguarda le attività ambulatoriali sono state completamente sospese nell'83% dei Paesi, coinvolgendo 318.000 pazienti al giorno in Italia, Belgio e Regno Unito con una stima globale di 1,3-2,2 milioni di pazienti in Europa a cui quotidianamente sono state negate le usuali terapie riabilitative". Il tutto con conseguenze assai pesanti in termini di perdita di capacità/competenze acquisite e necessità impellente di aumento dei trattamenti in fase post-emergenziale per il recupero di ciò che il lockdown ha fatto perdere. Non dimentichiamo infatti che per moltissime condizioni rare, soprattutto in ambito pediatrico, il vero ed unico "farmaco raro" è rappresentato dalla riabilitazione.

Molti i bisogni segnalati dai malati rari, in gran parte restati inevasi, soprattutto in ambito informativo e di supporto emotivo e psicologico

Criticità ancora maggiori si sono riscontrate per quanto attiene l'assistenza in situazioni di emergenza con conseguenze in alcuni casi estremamente gravi (decesso, ricovero in rianimazione, severo aggravamento del quadro clinico) come esito di una presa in carico tardiva o da parte di strutture non adeguatamente competenti.

Altra conseguenza negativa significativa del periodo pandemico è stata registrata in relazione alla consegna ed all'approvvigionamento di farmaci. Secondo il questionario di CNMR e UNIAMO "circa un quinto dei malati rari non ha avuto possibilità di accedere alla consegna di farmaci a domicilio e solo un quarto di quelli che ne avrebbero avuto bisogno ha potuto effettivamente avere accesso

Come continuare a prendersi cura di se stessi



Elodie Stasi¹, Simone Baldovino^{1,2}, Dario Roccatello^{1,2}

¹CMID, Centro di Coordinamento Rete Interregionale Malattie Rare Piemonte e Valle d'Aosta, Ospedale S. Giovanni Bosco – ASL Città di Torino, ²Dipartimento di Scienze Cliniche e Biologiche, Università di Torino

Oltre alle difficoltà nel continuare le terapie infusionali, nel proseguire il follow-up o l'iter diagnostico, il lockdown ha creato numerosi problemi per la prosecuzione delle terapie fisiche.

Durante il lockdown sessioni di fisioterapia online hanno avuto sui pazienti ricadute positive a livello clinico e psicologico

Nel linfedema primario la fisioterapia è un presidio terapeutico imprescindibile per migliorare la situazione clinica e la qualità di vita. Alcune esperienze pregresse intraprese dalla rete per le malattie rare del Piemonte e della Valle d'Aosta hanno diffuso fra i pazienti la cultura dell'autocura.

In occasione del lockdown sono state organizzate delle sessioni webinar che hanno permesso ai fisioterapisti di rinforzare le capacità apprese dai pazienti e di effettuare delle lezioni di pilates dedicate. L'esperienza è stata valutata positivamente dai pazienti e dai fisioterapisti; incontrare, anche se solo virtualmente, persone con cui condividere le proprie problematiche e insieme a cui cercare soluzioni pratiche ha avuto importanti ricadute cliniche e psicologiche.

a farmaci di tipo ospedaliero”.

Molti i bisogni segnalati dai malati rari, in gran parte restati inevasi, soprattutto in ambito informativo (riguardo la propria patologia in relazione all'infezione da COVID-19 o riguardo a problematiche organizzativo-burocratiche) e di supporto emotivo psicologico.

Crescere un figlio con una condizione rara fornisce alle famiglie una resilienza che le rende maggiormente capaci di affrontare situazioni difficili

In ambito pediatrico una survey attivata da SIM-GePeD in collaborazione con UNIAMO, associazioni amiche di Telethon e numerose singole associazioni di condizioni rare, ha analizzato i dati di 1267 famiglie mostrando importanti ripercussioni della qualità di vita di questi stessi pazienti in termini di peggioramento del sonno, dell'alimenta-

zione, dell'umore. Anche a livello di questi nuclei familiari si rileva un aumento percepito dello stress durante il periodo del lockdown, peraltro anche controbilanciato da un miglioramento delle relazioni familiari, in un quinto circa dei casi conseguenza della maggior quantità di tempo trascorso insieme.

Ma, in accordo con la famosa massima cinematografica che recitava “quando il gioco si fa duro, i duri cominciano a giocare”, una valutazione delle emozioni vissute da queste famiglie dimostra come, a fianco di sensazioni più che comprensibili di paura, vulnerabilità ed incertezza, sia stata presente una sensazione di “speranza” in una fetta assolutamente rilevante di famiglie (più del 50%) a riprova che l'avventura di crescere un figlio con una condizione rara fornisce a queste persone strategie di coping e una resilienza in grado di renderle maggiormente capaci di affrontare e gestire situazioni difficili come quelle rappresentate dalla pandemia e dal conseguente lockdown.

Bibliografia

- Courtenay K. Covid-19: challenges for people with intellectual disability. *BMJ* 2020;369:m1609.
- De Zen L. Covid-19 e i bambini con bisogni speciali. *Medico e Bambino* 2020;39(5):294
- Leoni C, Giorgio V, Onesimo R., Tarani L., Celli M., Selicorni A., Zampino G. The dark side of COVID-19: The need of integrated medicine for children with special care needs. *Am J Med Genet.* 2020;182A:1988-1989
- Negrini S, Grabljevec K, Boldrini P, et al. Up to 2.2 million people experiencing disability suffer collateral damage each day of Covid-19 lockdown in Europe. *Eur J Phys Rehabil Med* 2020;56(3):361-5
- Taruscio D, Bertinato L, Carta C, et al. Censimento dei bisogni (23 marzo - 5 aprile 2020) delle persone con malattie rare in corso di pandemia da SARS-CoV-2. Rapporto ISS COVID-19 n. 39/2020.



Una forma atipica di osteogenesi imperfetta: la tipo V



Gioacchino Scarano^{1,2}, Mariateresa Falco¹, Francesca Scarano¹, Paolo Fontana¹, Fortunato Lonardo¹
¹SSD Genetica Medica, AORN "San Pio", Ospedale "Gaetano Rummo", Benevento
²Primario Emerito, già Primario della UOC di Genetica Medica, AORN "San Pio", Ospedale "Gaetano Rummo", Benevento

Z. giunge alla nostra osservazione in ambulatorio di genetica clinica, all'età di 25 anni, con una diagnosi di fibrodiplosia ossificante progressiva (FOP), una malattia gravemente disabilitante caratterizzata da ossificazione eterotopica progressiva in siti extrascheletrici.

Non sono disponibili informazioni sulla storia familiare, perinatale e dei primi anni di vita in quanto adottato all'età di tre anni. Il ragazzo riferisce di aver sempre manifestato difficoltà nella pronosupinazione degli arti superiori.

In seguito ad un trauma, all'età di sette anni, si è verificata una frattura del femore sinistro e in sede di frattura si è sviluppata un'iperplasia ossea, che ha portato al sospetto diagnostico prima di miostite ossificante e in seguito di FOP e a numerosi interventi chirurgici, per il persistere di dolori diffusi e limitazioni funzionali alla colonna vertebrale e agli arti. Nel percorso diagnostico sono stati effettuati diversi esami clinici e strumentali e in questo contesto il paziente è stato sottoposto per tre volte a biopsia del femore sinistro, di cui non sono disponibili i referti. Nel corso del tempo il paziente è stato sottoposto ad altri interventi chirurgici: la resezione del capitello radiale destro per la persistente e ingravescente difficoltà di pronosupinazione e il cerchiaggio della rotula sinistra in seguito a frattura scomposta. Non vengono riferiti altri problemi eccetto una miopia in follow-up.

All'esame clinico: peso 70 Kg, altezza 164 cm e circonferenza cranica 57 cm; malocclusione di tipo III, limitata pronosupinazione e flessione degli avambracci più marcata a destra, deviazione radiale dell'indice della mano destra, dismetria degli arti inferiori (sn>dx, 1.5 cm), riduzione della flessione dell'anca sinistra. Le indagini radiografiche esibite mostrano un'iperplasia del callo osseo al femore sinistro, aspetto biconcavo dei corpi vertebrali più evidente in regione lombare, calcificazione della membrana interossea agli arti inferiori (Fig.1); sono assenti sclere blu e dentinogenesi imperfetta. Indagini richieste: profilo biochimico calcio-fosforo (sierico e urinario), fosfatasi alcalina, PTH, osteocalcina e Vitamina D nella norma; osteoporosi conclamata alla MOC; ECG ed ecocardiogramma normali, PA 120/80; audiometria normale.

L'insieme dei dati ha consentito di porre la diagnosi clinica di osteogenesi imperfetta (OI) tipo V. L'indagine molecolare del gene causativo **IFITM5** ha confermato la diagnosi, rilevando la presenza della variante patogenetica **c.-14C>T**, in eterozigosi.

All'esame clinico il paziente manifesta difficoltà nella pronosupinazione e limitazioni funzionali agli arti

Fig. 1 Radiografie del paziente



Rx colonna lombare

Osteopenia marcata dei corpi vertebrali con aspetto tipico a rocchetto

Rx tibia e fibula

Le frecce indicano la calcificazione della membrana interossea e evidenti anomalie di forma di entrambe le fibule



Rx femori

Femore sinistro gravemente osteopenico. L'iperplasia del callo osseo non è evidente. L'esame radiologico è stato effettuato dopo un lungo periodo dalla frattura

Il segno principale è la calcificazione delle membrane interossee, mentre la iperplasia del callo osseo è tipica ma non sempre presente

Osteogenesi imperfetta tipo V

L'OI di tipo V (MIM # 610967) è una forma rara e peculiare (circa 100 casi pari al 4% del totale dei casi di OI). Ha una trasmissione autosomica dominante come l'85% dei casi dovuti ad anomalie del collagene di tipo 1. Le forme recessive sono sempre clinicamente gravi e geneticamente eterogenee (finora dovute ad altri 16 geni). La prevalenza di tutte le forme è pari a 1/13-14000 nati. Il fenotipo clinico della OI V è rappresentato, come nelle altre forme, dalla osteopenia con fragilità ossea e predisposizione alle fratture e dalla bassa statura; la dentinogenesi imperfetta e la presenza di sclere bluastre sono invece rilevabili in un numero estremamente ridotto di casi. I segni radiografici tipici, assenti nelle altre forme di OI, sono: l'iperplasia del callo osseo, la dislocazione del radio, la calcifica-

zione delle membrane interossee tra radio e ulna e tra tibia e fibula e la presenza di linee dense metafisarie. I corpi vertebrali presentano il profilo biconcavo, "a rocchetto", tipico delle OI tipo III/IV.

Patogenesi

L'OI di tipo V è causata da varianti patogenetiche del gene IFITM5 (Interferon-Induced Transmembrane Protein 5) che codifica la proteina **BRIL** (Bone Restricted IFITM-like). BRIL è una proteina di membrana degli osteoblasti con due domini transmembrana che facilita la mineralizzazione ossea regolando l'espressione di un gene specifico degli osteoblasti, SERPINF1 che codifica per la proteina PEDF (Pigmented Epithelium-Derived Factor), che facilita la differenziazione e mineralizzazione degli osteoblasti.

Le varianti patogenetiche note del gene IFITM5 predispongono ad un'ossificazione ectopica dovuta a un'iperattivazione del gene SERPINF1.

La mutazione ricorrente nei pazienti con OI di tipo V è la variante patogenetica c.-14C>T, che determina nella regione 5'UTR del gene la presenza di un nuovo sito di inizio (ATG) della sintesi

proteica introducendo una sequenza di 5 ulteriori aminoacidi, nota come **MALEP** (Met-Ala-Leu-Glu-Pro), alla porzione N-terminale della proteina.

Segni clinici

È riportata variabilità fenotipica sia intra- che inter-familiare. Il segno cardine è la calcificazione delle membrane interossee; la bassa statura è costante ma presente con gravità variabile. L'iperplasia del callo osseo è tipica, ma non sempre presente. Sono comuni scoliosi o fratture da compressione dei corpi vertebrali e meno frequenti coxartrosi e contratture articolari. Un'altra variante causativa nel gene IFITM5 (c.119C>T, p.Ser40Leu) introduce la sostituzione di una serina con leucina. I sette pazienti con questa mutazione hanno un fenotipo clinico più grave (simil OI tipo VI da va-

Il trattamento prevede l'utilizzo dei bifosfonati, che migliorano l'osteopenia; tuttavia in letteratura sono descritti risultati contrastanti

rianti patogenetiche di SERPINF1) con fratture multiple ad esordio prenatale, bassa statura grave, macrocefalia, brevità e incurvamento degli arti inferiori e marcata compromissione della deambulazione; non è presente iperplasia del callo osseo.

È riportato un paziente con lo stesso fenotipo ma con una variante di transizione nello stesso codone (**c.119C>G, p.Ser40Trp**). Infine un'ulteriore variante causa del fenotipo V è dovuta alla variante **MEP, (c.-9C>A)** che introduce nella zona 5'UTR di IFITM5 tre aminoacidi (metionina, glutammina, prolina).

Conclusioni

I pazienti affetti da OI di tipo V, così come è noto

per gli altri pazienti con OI, possono essere trattati con bifosfonati che migliorano l'osteopenia; tuttavia in letteratura sono descritti risultati contrastanti. L'osteogenesi imperfetta di tipo V è una patologia molto rara con caratteristiche peculiari nel contesto delle OI.

Va sospettata sempre di fronte ad un paziente con bassa statura e fragilità ossea che mostri la presenza di un'iperplasia ossea nella sede di una frattura e la calcificazione della membrana interossea.

Il corretto inquadramento clinico consente una diagnosi etiologica rapida evitando ritardi nella diagnosi e approcci errati, un corretto programma di follow-up e di terapia, nonché una valutazione del rischio di ricorrenza familiare.

Bibliografia

1. Semler O, Garbes L, Keupp K et al. A Mutation in the 50-UTR of IFITM5 Creates an In-Frame Start Codon and Causes Autosomal-Dominant Osteogenesis Imperfecta Type V with Hyperplastic Callus. *Am J Hum Genet* 2012; 91:349-357.
2. Shapiro JR, Lietman CD, Glover M et al. Phenotypic Variability of Osteogenesis Imperfecta Type V Caused by an IFITM5 Mutation. *J Bone Miner Res* 2013; 28:1523-1530.
3. Rodriguez Celin M, Moosa S, Fano V. Uncommon IFITM5 mutation associated with severe skeletal deformity in osteogenesis Imperfecta. *Ann Hum Genet* 2018; 82:477-481.
4. Lim JY, Bhatia NS, Vasanwala RS. A novel Ser40Trp variant in IFITM5 in a family with osteogenesis imperfecta and review of the literature. *Clin Dysmorphol* 2019; 28:118-123.
5. Cao YJ, Wei Z, Zhang H and Zhang ZL. Expanding the Clinical Spectrum of Osteogenesis Imperfecta Type V: 13 Additional Patients and Review. *Front Endocrinol* 2019; 10:375.
6. Besio R, Chow CW, Tonelli F, Marini JC, and Forlino A. Bone biology: insights from osteogenesis imperfecta and related rare fragility syndromes. *The FEBS Journal* 2019, 286: 3033-3056



Sindromi da iperaccrescimento



Marta Massimello, Elisabetta Merati, Silvia Maitz

Unità di Genetica, Clinica Pediatrica, Fondazione MBBM, ASST Monza Ospedale San Gerardo, Monza

Si presenta in ambulatorio F.C., 2 anni, secondogenito e con anamnesi familiare muta per patologia di interesse genetico. Le prime tappe di sviluppo vengono riferite in epoca con successiva regressione del linguaggio e tendenza all'isolamento. Alla visita presenta iperaccrescimento, con altezza e circonferenza cranica >2 deviazioni standard (DS), e caratteristiche del volto peculiari con viso allungato, tratti grossolani, sopracciglia rade, fronte ampia, radice nasale larga, denti spaziati e padiglioni auricolari con antelice prominente (Fig.1).

Il bambino inizia un lungo percorso diagnostico che comprende numerosi accertamenti genetici tra cui l'analisi di alcuni geni associati a sindromi da iperaccrescimento e/o macrocrania (*PTEN*, *NSD1* e *GPC3*), risultati nella norma. Successivamente vengono diagnosticati un disturbo dello spettro autistico, ritardo cognitivo di grado medio, frequenti infezioni delle vie aeree superiori, piattismo dei piedi e stipsi cronica. Anche ulteriori indagini genetiche (cariotipo, array-CGH, studio dei telomeri e analisi del gene *FMRI*) non permettono di raggiungere una diagnosi. A 10 anni il paziente viene arruolato in uno studio internazionale che identifica una variante patogenetica *de novo* del gene *CHD8* in eterozigosi che spiega il fenotipo del paziente.

Alle anomalie di crescita possono associarsi disabilità intellettiva, malformazioni maggiori, dismorfismi

CHD8 e le sindromi da iperaccrescimento

Si definisce "iperaccrescimento" una crescita eccessiva globale o segmentale rispetto a una popolazione di riferimento di pari sesso ed età. Nella valutazione della crescita pediatrica va tenuto conto anche del target familiare, calcolato sulla base dell'altezza dei genitori, secondo alcune formule standardizzate. Le sindromi da iperaccrescimento sono un gruppo di patologie determinate geneticamente (nella maggior parte dei casi a trasmissione autosomica dominante) in cui

Fig. 1 Il paziente F.C. a 6 anni (A, B) e a 13 anni (C)



Tab. 1 **Confronto delle caratteristiche cliniche e genetiche delle principali sindromi da iperaccrescimento**

	S. CHD8-correlata	S. di Sotos	S. di Tatton-Brown-Rahman	S. di Weaver	S. di Malan
Gene	CHD8	NSD1	DNMT3A	EZH2	NFIX
Caratteristiche maggiori	Altezza ≥ 2 DS Macrocrania DI lieve-moderata	Altezza e/o CC ≥ 2 DS DI lieve-moderata	Altezza ≥ 2 DS Macrocrania DI lieve-moderata	Altezza ≥ 2 DS Macrocrania DI lieve-moderata	Altezza ≥ 2 DS Macrocrania DI
Caratteristiche minori	Disturbo dello spettro autistico Altri disturbi comportamentali Ipotonia Epilessia Piattismo dei piedi	Disturbi comportamentali Età ossea avanzata Anomalie cardiache/renali Anomalie SNC alla RMN Ipotonia Epilessia Iperlassità legamentosa Scoliosi	Malformazioni cardiache Epilessia Ipotonia Iperlassità legamentosa Sovrappeso	Età ossea avanzata Difficoltà di coordinazione Cute soffici e pastose Camptodattilia Ernia ombelicale Pianto flebile e rauco	Disturbi del comportamento Scoliosi, pectus excavatum Disturbi gastrointestinali Strabismo, nistagmo
Dismorfismi	Fronte prominente Impianto arretrato dei capelli Downslanting palpebrale Mento prominente	Volto allungato Fronte alta e bombata Capelli radi a livello frontotemporale Downslanting palpebrale Mento appuntito	Volto tondeggiant Sopracciglia orizzontali Fessure palpebrali strette	Fronte alta Ipertelorismo Downslanting palpebrale Filtro prominente Incisura orizzontale del mento	Volto allungato Fronte alta Impianto arretrato dei capelli Downslanting palpebrale Mento prominente
					
	Ostrowski PJ, et al. 2019	Tatton-Brown K, Rahman N. 2007	Tatton-Brown K, et al. 2014	Tatton-Brown K, et al. 2013	Klaassens M, et al. 2014

DI=disabilità intellettiva, CC=circonferenza cranica, SNC=sistema nervoso centrale

l'altezza - e spesso anche la circonferenza cranica e il peso - sono ≥ 2 DS. L'iperaccrescimento si rende solitamente evidente entro i primi mesi-anni di vita e spesso è presente già alla nascita. Alle anomalie di crescita possono associarsi altre problematiche, come disabilità intellettiva, malformazioni maggiori, dismorfismi e/o problematiche mediche.

Le più note sindromi da iperaccrescimento sono le sindromi di Sotos e di Weaver; negli ultimi anni tuttavia sono stati descritti nuovi quadri clinici come le sindromi di Malan, di Tatton-Brown-Rahman e la sindrome correlata a varianti del gene *CHD8* (Tab. 1).

Nei pazienti non viene descritta una facies così caratteristica da permettere una diagnosi gestaltica, ma sono presenti dismorfismi ricorrenti

CHD8, come molti dei geni coinvolti nelle sindromi da iperaccrescimento, appartiene al gruppo degli "epigeni" che codificano per proteine coinvolte nella regolazione epigenetica dell'intero genoma mediante metilazione del DNA, modificazioni

La crescita superiore alla norma, se associata ad altre problematiche mediche, deve indurre il clinico a sospettare una sindrome da iperaccrescimento

istoniche e della conformazione cromatinica.

CHD8 influisce sull'espressione di migliaia di geni coinvolti nello sviluppo neuronale, nella formazione della matrice extracellulare e nello sviluppo scheletrico. Inizialmente il gene è stato descritto come responsabile di forme di autismo e disabilità intellettiva. Solo più recentemente è stato correlato a una sindrome da iperaccrescimento.

Le caratteristiche cliniche principali sono disabilità intellettiva solitamente di grado lieve-moderato (85% dei pazienti) e iperaccrescimento post-natale. Manifestazioni meno frequenti sono disturbo dello spettro autistico, ipotonia, deficit di attenzione, comportamento aggressivo, convulsioni e piattismo dei piedi.

Nei pazienti riportati non è descritta una facies così caratteristica da permettere una diagnosi gestaltica, ma sono presenti alcuni dismorfismi ricorrenti: fronte prominente, downslanting palpebrale (fessure palpebrali rivolte verso il basso e verso l'esterno), attaccatura alta dei capelli, mento prominente.

Diagnosi

Mentre lo scarso accrescimento suscita sempre un certo allarme nella famiglia e nei clinici di riferimento, l'iperaccrescimento viene spesso sottovalutato come segno clinico di una potenziale patologia genetica. Tuttavia la crescita superiore alla norma, in particolare se associata ad altre problematiche mediche, deve indurre il clinico a so-

spettare una sindrome da iperaccrescimento. Le caratteristiche cliniche e i dismorfismi delle diverse sindromi sono tuttavia parzialmente sovrapponibili tra loro, rendendo difficile una diagnosi specifica. Oggi la definizione molecolare è facilitata dall'utilizzo delle tecniche di Next Generation Sequencing (NGS) che permettono l'analisi di pannelli di geni correlati ad iperaccrescimento o addirittura dell'intero esoma con un'unica indagine.

Rischio tumorale

Tra le possibili complicanze mediche delle sindromi da iperaccrescimento viene spesso menzionato un aumentato rischio tumorale, che può destare preoccupazioni nelle famiglie e nei clinici. Per le condizioni trattate in questo articolo solo per la sindrome di Sotos è riportato un rischio percentuale (circa 3%), mentre per le sindromi di Tatton-Brown-Rahman e di Weaver sono descritti alcuni case report. Pertanto, secondo i dati disponibili, non si tratta di un rischio tale da giustificare l'attuazione di una sorveglianza tumorale specifica. L'aumentare del numero e dell'età dei pazienti descritti permetterà in futuro una migliore definizione del reale rischio neoplastico di queste condizioni.

Prospettive future

Una delle nuove frontiere nell'ambito delle sindromi da iperaccrescimento è lo studio della cosiddetta signature epigenetica. Le modifiche epigenetiche correlate alle sindromi da iperaccrescimento possono infatti essere studiate per una migliore comprensione dei meccanismi fisiopatologici alla base di queste condizioni, con la prospettiva di un utilizzo a scopo diagnostico e di identificazione di potenziali target terapeutici.

Bibliografia

- Ostrowski PJ, Zachariou A, Loveday C, et al. The CHD8 overgrowth syndrome: A detailed evaluation of an emerging overgrowth phenotype in 27 patients. *Am J Med Genet Part C*. 2019;181C:557-564.
- Cytrynbaum C, Choufani S, Weksberg R. Epigenetic signatures in overgrowth syndromes: Translational opportunities. *Am J Med Genet Part C*. 2019;181C:491-501.
- Tatton-Brown K, Zachariou A, Loveday C, et al. The Tatton-Brown-Rahman Syndrome: A clinical study of 55 individuals with de novo constitutive DNMT3A variants. *Wellcome Open Res*. 2018;3:46.
- Priolo M, Schanze D, Tatton-Brown K, et al. Further delineation of Malan syndrome. *Hum Mutat*. 2018;39(9):1226-1237.



Tafamidis: una speranza di cura per i pazienti affetti da amiloidosi cardiaca da transtiretina wild-type ed ereditaria



Anna Esposito, Claudia Panico, Massimo Medaglia
S.C. Farmacia - ASST GOM Niguarda Milano

Inquadramento della patologia

L'amiloidosi sistemica da transtiretina è una malattia causata dal misfolding e dalla deposizione extracellulare di fibrille di amiloide costituite dalla proteina plasmatica transtiretina. Ne esistono due forme: una forma ereditaria, a trasmissione autosomica dominante, dovuta alla presenza di una mutazione in eterozigosi nel gene corrispondente, e una forma acquisita, associata all'invecchiamento e causata dal progressivo accumulo della proteina wild-type.

L'evento chiave nella patogenesi dell'amiloidosi da transtiretina è la dissociazione, in seguito ad un evento proteolitico, delle quattro subunità monomeriche che formano la struttura quaternaria nativa della proteina.

Nella forma geneticamente trasmessa, la presenza di una mutazione aumenta l'instabilità del tetramero e favorisce il taglio proteolitico, acce-

lerando il misfolding e l'aggregazione patologica. Clinicamente, la forma wild-type insorge prevalentemente nei maschi a partire dall'età di 60 anni, con un'incidenza crescente con l'aumentare dell'età.

Le principali manifestazioni cliniche sono rappresentate da cardiomiopatia, sindrome del tunnel carpale e stenosi del canale lombare.

Dati recenti indicano che la amiloidosi cardiaca da transtiretina wild-type rappresenta una causa significativa di scompenso cardiaco con funzione sistolica globale conservata (HFpEF) ed è inoltre significativamente associata alla stenosi aortica. Nel complesso la reale prevalenza di questa patologia è oggi sicuramente sottostimata.

La forma ereditaria si associa a un ampio spettro di manifestazioni, principalmente dovute a interessamento del sistema nervoso periferico, del sistema nervoso autonomo e del cuore.

La cardiomiopatia ereditaria e quella wild-type si caratterizzano per l'accumulo di fibrille di amiloide tra le cellule miocardiche con una precoce compromissione funzionale dei segmenti basali rispetto a quelli apicali

Mediante stabilizzazione del tetramero di TTR tafamidis riduce la frammentazione e la dissociazione della proteina in monomeri interi e frammentati, precursori dei depositi di amiloide

Si possono inoltre associare segni di coinvolgimento oculare e renale.

In Italia è presente uno spettro di mutazioni molto ampio, con alcune varianti particolarmente frequenti in aree geografiche ben definite, in relazione ad un chiaro effetto fondatore. Alcune mutazioni sono associate pressoché esclusivamente a cardiomiopatia. Tra queste, le più comuni sono indicate come Ile68Leu e Val122Ile.

La cardiomiopatia ereditaria e quella wild-type sono sostanzialmente indistinguibili e si caratterizzano per il progressivo accumulo di fibrille di amiloide tra le cellule miocardiche, in particolare a carico del setto e della parete posteriore del ventricolo sinistro, con una precoce compromissione funzionale dei segmenti basali rispetto a quelli apicali.

Il quadro ecografico è quello di una cardiomiopatia ipertrofica con aumento degli spessori di parete, ispessimento delle valvole, dilatazione atriale, e versamento pericardico.

La progressiva infiltrazione determina disfunzione diastolica, cardiomiopatia restrittiva e insorgenza di scompenso cardiaco congestizio, con prognosi infausta.

Registrazione di tafamidis

Con determina del novembre 2014 AIFA ha autorizzato la prescrizione del farmaco tafamidis, con relativo monitoraggio, per il trattamento della amiloidosi ereditaria da transtiretina con polineuropatia. Non vi sono invece oggi terapie consolidate per il trattamento dell'amiloidosi da transtiretina con esclusivo interessamento cardiaco, che resta pertanto solo sintomatico.

L'unica opzione che offre la possibilità di modificare la prognosi del paziente è il trapianto cardiaco che tuttavia è difficilmente percorribile soprattutto in relazione all'età.

Recentemente, lo studio clinico B3461028 (AT-

TR-ACT) ha documentato una significativa riduzione di un endpoint composto da mortalità e ospedalizzazioni correlate a eventi cardiovascolari nei pazienti con cardiomiopatia da transtiretina wild-type ed ereditaria trattati con tafamidis rispetto ai pazienti che hanno ricevuto il placebo. Sulla base di questi dati EMA ha approvato il farmaco per questa indicazione.

Da maggio 2020 il medicinale è stato autorizzato, seppur in classe C non negoziata, anche per il trattamento della amiloidosi da transtiretina wild type o ereditaria nei pazienti adulti affetti da cardiomiopatia.

Meccanismo d'azione

Tafamidis è una piccola molecola che agisce mediante stabilizzazione del tetramero di transtiretina.

L'aumentata comprensione dei meccanismi fisiopatologici dell'amiloidosi correlata alla TTR ha consentito di progettare una molecola che agisce in un punto preciso del processo patologico. La TTR è un trasportatore secondario della tiroxina (T4).

Oltre il 95% delle molecole di TTR circolante presentano i siti di legame per T4 liberi. Quando i siti sono liberi il tetramero è più instabile e suscettibile di dissociazione nelle sue subunità monomeriche che aggregano in forma fibrillare. Tafamidis occupa i siti di legame per la tiroxina e quindi stabilizza il tetramero riducendo la frammentazione e dissociazione della proteina in monomeri interi e frammentati, precursori dei depositi fibrillari di amiloide

Posologia e somministrazione

La dose raccomandata di tafamidis meglumin per l'indicazione attualmente rimborsata in Italia (polineuropatia sintomatica nei pazienti con mutazione di TTR) è di 20 mg in mono-somministrazione giornaliera per via orale.

Sulla base dei dati di efficacia dello studio ATTR-ACT a 30 mesi e di dati preliminari dello studio di prosecuzione in aperto, EMA ha approvato il trattamento con tafamidis per la cardiomiopatia da TTR al dosaggio 80 mg/die.

Si attende attualmente la rimborsabilità anche in Italia. Le reazioni avverse più comuni, general-

mente di severità da lieve a moderata, sono infezioni vaginali e delle vie urinarie e disturbi gastrointestinali.

Monitoraggio e farmacovigilanza

Ai fini del corretto uso del farmaco tafamidis per l'indicazione polineuropatia familiare amiloide da transtiretina, AIFA ha disposto l'obbligo di monitoraggio mediante la compilazione dell'apposito Registro web-based con rivalutazione obbligatoria ogni sei mesi.

In più, è previsto anche un piano di gestione del rischio per donne in età fertile. Il medicinale non è infatti raccomandato in gravidanza. Pertanto, le donne in età fertile devono utilizzare un metodo contraccettivo efficace durante il trattamento con tafamidis e, data la lunga emivita del principio attivo, anche nel mese successivo all'interruzione del trattamento.

Aspetti economici

Ad oggi il costo di una confezione da 20 mg in 30 capsule è di 8.250 euro per le indicazioni autoriz-

Sulla base dei dati di efficacia dello studio ATTR-ACT, EMA ha approvato il trattamento per la cardiomiopatia da TTR al dosaggio 80 mg/die

zate SSN. L'aspetto economico non deve prevedere solo il costo ma anche il beneficio complessivo dell'innovatività terapeutica per una malattia rara, considerando che EMA ha esteso l'indicazione della stessa molecola anche alle forme di cardiomiopatia amiloide acquisita o ereditaria.

Conclusioni

Un processo di valutazione accelerato come la FAST TRACK applicata da FDA nella approvazione di medicinali innovativi per malattie rare è sicuramente focalizzato sul profilo di sicurezza, oltre che di efficacia, di nuovi farmaci destinati al trattamento o alla prevenzione di gravi condizioni, nell'ottica di affrontare bisogni terapeutici spesso insoddisfatti.



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



L'impatto di SARS-CoV-2 nelle MR



Simone Baldovino^{1,2}, Erica Daina³

¹CMID, Centro di Coordinamento Rete Interregionale Malattie Rare Piemonte e Valle d'Aosta, Ospedale S. Giovanni Bosco – ASL Città di Torino; ²Dipartimento di Scienze Cliniche e Biologiche, Università di Torino; ³Istituto di Ricerche Farmacologiche Mario Negri IRCCS, Centro di Ricerche Cliniche per le Malattie Rare Aldo e Cele Daccò, Ranica (Bergamo)

SARS-CoV-2 disrupts clinical research: the role of a rare disease-specific trial network

van Koningsbruggen-Rietschel S, Dunlevy F, Bulteel V, Downey DG, Dupont L. *Eur Respir J.* 2020 Sep 17;56(3):2002114

Riassunto

Questa lettera all'Editore sottolinea i problemi causati dalla pandemia alla conduzione di trial clinici per le malattie rare (MR). Gli Autori hanno sottoposto 4 questionari ai centri del network per i trial clinici della Società Europea Fibrosi Cistica: le risposte al 1° questionario a metà marzo evidenziavano il blocco dei nuovi reclutamenti negli studi, il timore del 25% dei pazienti già reclutati ad effettuare le visite di controllo previste (anche se alcuni si erano detti disponibili in presenza di adeguate precauzioni); in molti casi si è perciò ricorsi alle televisite. La possibilità di fornire i farmaci sperimentali a domicilio è stata gradualmente implementata favorendo quindi la continuazione degli studi. Il supporto degli sponsor è stato ritenuto sufficiente dalla maggior parte dei Centri così come apprezzata la possibilità di passare i pazienti degli studi di fase 3 ad estensioni "open label" garantendo una continuità di cura. I questionari proposti alla settimana 4 e 6 hanno evidenziato le difficoltà della riduzione del personale clinico dedicato ai trial, o perché riassegnato alla cura di altri pazienti (50%) o perché dedicato a trial su COVID-19 (42%) o perché ammalato o in quarantena (26%). Le risposte ai due questionari hanno inoltre evidenziato l'allungamento dei tempi connessi alla consegna dei farmaci sperimentali, alle visite telefoniche ed al telemonitoraggio. Gli Autori

concludono sottolineando la necessità di sfruttare la telemedicina utilizzando le videochiamate, il consenso elettronico ed il telemonitoraggio.

Commento

La pandemia da SARS-CoV-2 ha creato numerose problematiche ai pazienti affetti da malattie croniche. Nel caso delle MR, per cui spesso mancano valide alternative terapeutiche, lo stop imposto alla conduzione di trial clinici in corso rappresenta un problema in più rispetto a quanto accade per patologie comuni per cui disponiamo già di terapie efficaci. Si evidenzia, inoltre, il problema della riduzione del personale clinico dedicato ai trial, presente non solo per la conduzione degli studi ma anche per l'assistenza quotidiana. Spesso infatti il personale dedicato alla cura dei malati rari è altamente specializzato e numericamente ridotto e la sua ulteriore riduzione può portare i Centri al collasso.

L'uso della telemedicina può fornire un supporto alla presa in carico dei pazienti affetti da MR e alla continuazione di trial anche durante pandemie ma necessita di una costante attenzione alle problematiche delle MR. Emerge la necessità di evitare che le misure sanitarie e il focus su nuovi trattamenti per SARS-CoV-2 blocchino lo sviluppo di trattamenti per la fibrosi cistica e le altre MR.

Autoinflammatory and autoimmune conditions at the crossroad of COVID-19

Y. Rodríguez, L. Novelli, M. Rojas, et al. *J Autoimmun.* 2020 Jun 16;102506. doi: 10.1016/j.jaut.2020.102506 - Article in press

Riassunto

Numerosi studi dimostrano come la malattia indotta dal nuovo Coronavirus SARS-CoV-2 (Coronavirus disease 2019 (COVID-19)) possa presentare un'evoluzione caratterizzata da fasi successive. Nella prima, considerata la fase della vera e propria invasione virale, i sintomi sono assenti o lievi nell'80% dei pazienti; nel 20% di essi la malattia può invece aggravarsi con quadri progressivi. È in questi pazienti che si documentano una seconda fase contraddistinta da esagerata responsività del sistema immunitario, una terza caratterizzata da uno stato di ipercoagulabilità e una quarta fase con prevalenti danni d'organo. Ad oggi non sono chiare le ragioni per cui il decorso di COVID-19 è favorevole nella maggior parte dei pazienti, mentre in alcuni l'evoluzione è severa; i dati a disposizione supportano peraltro sempre più il ruolo di complesse interazioni ospite-virus nei casi a prognosi sfavorevole.

Le infezioni virali innescano una vigorosa risposta immune - cruciale per l'eliminazione del virus - mediante una cascata di eventi che coinvolgono l'immunità sia innata che adattativa. È noto inoltre come infezioni virali possano agire da eventi scatenanti (trigger) di malattie auto-infiammatorie e autoimmuni. Entrambe queste condizioni si presentano come affezioni flogistiche sistemiche, tuttavia esistono differenze patogenetiche tra i due gruppi che si riflettono in diversi approcci terapeutici, in particolare per quanto riguarda l'impiego di farmaci a bersaglio molecolare.

Nel lavoro gli Autori descrivono con molta accuratezza le manifestazioni auto-infiammatorie e autoimmuni documentate in corso di COVID-19 e sottolineano come lo studio di tali fenomeni sia di grande rilievo per l'impostazione di trattamenti mirati.

Commento

Le Sindromi auto-infiammatorie (es. Febbri periodiche) sono un gruppo di malattie rare contrassegnate da episodi di infiammazione generalizzata spesso con febbre, causati da un'attivazione alterata dei meccanismi infiammatori in assenza di stimoli

infettivi. Tale disregolazione della risposta infiammatoria è dovuta ad anomalie di proteine coinvolte nell'attivazione e nel controllo dell'infiammazione. Negli ultimi anni sono stati identificati, per alcune Sindromi auto-infiammatorie, sia i geni che le proteine di regolazione dell'infiammazione alterate. Ciò ha permesso di mettere a punto farmaci mirati che bloccano in maniera selettiva i processi auto-infiammatori, controllando così le principali manifestazioni di malattia e le eventuali complicanze. Per molte delle malattie definite autoimmuni, invece, non sono state ad oggi identificate vere e proprie cause. Anche in questo settore l'impiego di trattamenti mirati a correggere mediatori infiammatori e regolare i livelli di cellule del sistema immune si sta peraltro dimostrando particolarmente promettente. Sempre più abbiamo a disposizione farmaci a bersaglio molecolare che stanno cambiando la storia naturale delle malattie auto-infiammatorie e autoimmuni; la loro efficacia si esplica tuttavia solo quando è possibile identificare il target idoneo nel singolo paziente.

Molte osservazioni suggeriscono che COVID-19 non sia una semplice malattia infettiva, ma che, in un piccolo numero di pazienti geneticamente predisposti, possa dare origine a fenomeni auto-infiammatori e autoimmuni responsabili delle complicanze più gravi. La possibilità di utilizzare farmaci immunomodulatori a bersaglio molecolare in questi pazienti si presenta come uno degli approcci più promettenti; le conoscenze sulla patogenesi delle complicanze sono tuttavia limitate e l'approccio ancora empirico.

COVID-19 è diventata rapidamente una malattia globale che impone non solo una revisione dell'organizzazione dei sistemi sanitari, ma anche uno sforzo interdisciplinare e collaborativo. Solo l'approfondita conoscenza dei meccanismi molecolari implicati nello sviluppo delle manifestazioni più gravi e l'individuazione dei pazienti a rischio potranno consentire di utilizzare i farmaci vecchi e nuovi che abbiamo a disposizione e di somministrarli a chi può davvero trarne vantaggio.



La cura dei tumori rari nell'ambito della Rete Nazionale Tumori Rari e delle Reti di Riferimento Europee



Paolo G. Casali^{1,2}, Annalisa Trama³

¹SC Oncologia Medica 2, Fondazione IRCCS Istituto Nazionale Tumori; ²Milano Dipartimento di Oncologia ed Emato-Oncologia, Università degli Studi di Milano; ³Unità di Epidemiologia Valutativa, Fondazione IRCCS Istituto Nazionale Tumori, Milano

La collaborazione clinica in "rete" è fondamentale per le malattie rare e quindi per i tumori rari.

Occorre ricordare che i tumori rari sono profondamente diversi dalle malattie rare non oncologiche (1). Innanzitutto, infatti, sono dei tumori e quindi appartengono ad una delle patologie più frequenti in Italia e nel mondo. Questa è una differenza sostanziale rispetto alle malattie rare non oncologiche, da tanti punti di vista.

Peraltro, i tumori rari sono rari singolarmente, ma non cumulativamente.

I tumori rari

Nel loro insieme, i tumori rari costituiscono circa il 20% dei nuovi casi di tumore in Italia ed in Europa (2-3). In termini numerici, si tratta di 85.000 nuovi casi all'anno e di circa 600.000 persone viventi con una diagnosi di tumore raro in Italia (2).

Fanno parte dei tumori rari la famiglia dei tumori

In Italia e in Europa sono state create reti cliniche per supportare la ricerca, la diagnosi e il trattamento e per produrre linee guida per le dodici famiglie di tumori rari

pediatrici, la famiglia dei tumori ematologici, e dieci famiglie di tumori rari solidi dell'adulto (sarcomi, tumori rari della testa e collo, tumori del sistema nervoso centrale, mesotelioma e timoma, tumori delle vie biliari, tumori neuroendocrini, tumori delle ghiandole endocrine, tumori rari urogenitali maschili, tumori rari ginecologici, tumori degli annessi cutanei e melanoma delle mucose e dell'uvea).

Vi sono dodici famiglie di tumori rari, che sono seguite da comunità diverse di medici, pazienti, istituzioni di riferimento (4). I tumori rari, come le malattie rare, comportano difficoltà a reperire agevolmente nel territorio l'esperienza clinica necessaria ad un trattamento ottimale, ad effettuare studi clinici di ampie dimensioni, a trovare sufficienti "mercati", con speciale riferimento ai nuovi farmaci. Per questi motivi, per le dodici famiglie di tumori rari, l'oncologia, in Italia ed in Europa, ha creato reti cliniche per supportare la diagnosi ed il trattamento, promuovere la ricerca clinica, produrre linee guida e monitorare questi tumori.

La Rete Nazionale dei Tumori Rari

In Italia, il progetto per una Rete Nazionale dei Tumori Rari (RNTR) prevede la nascita di una rete "istituzionale", coordinata dall'Agenzia Nazionale per i Servizi Sanitari Regionali, d'intesa con Regioni e

Ministero, comprendente centri designati in tutto il territorio nazionale a seguire i casi di tumori rari (5). I centri della RNTR potranno avvalersi dei servizi di consulenza, essenzialmente in telemedicina, forniti da tre reti "professionali", espressioni di quelle comunità, segnatamente dall'attuale Rete Tumori Rari coordinata dalla Fondazione IRCCS Istituto Nazionale Tumori di Milano, dall'Associazione Italiana di Ematologia e Oncologia Pediatrica (AIEOP), dalla Fondazione Gruppo Italiano delle Malattie Ematologiche dell'Adulto (GIMEMA). AIEOP e GIMEMA sostengono da anni la ricerca clinica, rispettivamente, nei tumori pediatrici e nei tumori ematologici, e contribuiscono a mantenere una buona qualità di cura tra centri di riferimento.

Per quanto riguarda i tumori rari solidi dell'adulto, dal 1997 la Rete Tumori Rari sta cercando di migliorare la qualità di cura e diminuire la migrazione sanitaria attraverso la condivisione a distanza di singoli casi clinici. Nel 2012 e nel 2013, gli Obiettivi di carattere prioritario e di rilievo nazionale del SSN ne incorporarono il progetto, con lo scopo di farla divenire una "risorsa permanente del Sistema Sanitario Nazionale".

L'attuale progetto della RNTR ne rappresenta l'evoluzione, allargata ai tumori pediatrici ed ai tumori ematologici, dunque comprendendo tutti i tumori rari. Il funzionamento della nuova RNTR seguirà la logica consolidata della Rete Tumori Rari, secondo un modello sostanzialmente di tipo "hub & spoke". In pratica, tutti i centri selezionati dalle Regioni e dal Ministero rappresenteranno centri

La RNTR si caratterizza per l'uso estensivo delle tecnologie di telemedicina con l'obiettivo di migliorare la qualità di cura e ridurre la migrazione sanitaria

"user" (*spoke*), in grado cioè di chiedere e ricevere teleconsulenze. Queste verranno fornite da centri "provider" (*hub*), nell'ambito delle tre reti professionali. La RNTR si caratterizza per un uso estensivo delle potenzialità rese disponibili dalle tecnologie di telemedicina. L'obiettivo strategico resta sempre quello, su un numero significativo di casi, di migliorare la qualità di cura riducendo la migrazione sanitaria.

Le ERN dedicate ai tumori rari

Quello attuale è un momento critico per il futuro della RNTR. In Europa, dal 1 marzo 2017 sono operative 24 Reti di Riferimento Europee (ERN, *European Reference Network*), previste per le malattie rare dalla Direttiva 2011/24/UE sull'assistenza sanitaria trans-frontaliera. Tre delle 24 ERNs sono dedicate ai tumori rari (ERN PaedCan per i tumori pediatrici; EuroBloodNet per i tumori rari ematologici; EURACAN per i tumori rari solidi dell'adulto). È dunque molto importante, oggi, che nasca in Italia una vera e propria rete istituzionale dei tumori rari, intesa come rete "nazionale". L'obiettivo delle reti europee, infatti, non può che essere quello di divenire "reti di reti", cioè reti di reti nazionali (6).

Bibliografia

1. EURORDIS Rare Cancers and Rare Diseases: Similarities and Differences <https://www.eurordis.org/publication/rare-cancers-and-rare-diseases-similarities-and-differences> (accessed August 11 2020).
2. AIRTUM Working Group, Busco S, Buzzoni C, et al. Italian cancer figures-Report 2015: The burden of rare cancers in Italy (published correction appears in *Epidemiol Prev.* 2016;40(2):83). *Epidemiol Prev.* 2016;40(1 Suppl 2):1-120.
3. Gatta G, Capocaccia R, Botta L, et al. Burden and centralised treatment in Europe of rare tumours: results of RARECAREnet-a population-based study (published correction appears in *Lancet Oncol.* 2017;18(8):e433). *Lancet Oncol.* 2017;18(8):1022-1039.
4. Casali PG, Trama A. Rationale of the rare cancer list: a consensus paper from the Joint Action on Rare Cancers (JARC) of the European Union (EU). *ESMO Open.* 2020;5(2):e000666.
5. Conferenza permanente per i rapporti tra lo stato le regioni e le province autonome di Trento e Bolzano. Intesa, ai sensi dell'articolo 8, comma 6, della legge 5 giugno 2003, n. 131, tra il Governo, le regioni e le Province autonome di Trento e Bolzano per la realizzazione della Rete Nazionale dei Tumori Rari (RNTR). (Rep. atti n. 158/CSR). G.U. Serie Generale, n. 12 del 16 gennaio 2018.
6. Joint Action Rare Cancers. Rare Cancer Agenda 2020. <https://www.rarecancerseurope.org/About-the-Campaign/rce-jarc> (accessed August 11, 2020).



Attività sociali FFC-Onlus: l'impegno di volontari e donatori per sostenere la ricerca



Matteo Marzotto

Cofondatore e Presidente della Fondazione per la Ricerca sulla Fibrosi Cistica

Quando nel gennaio del 1997 con il professore Gianni Mastella e l'imprenditore Vittoriano Faganelli abbiamo promosso la nascita e costituito la Fondazione per la Ricerca sulla Fibrosi Cistica (FFC) in Italia non esisteva ancora una realtà di riferimento per la ricerca sulla fibrosi cistica, la malattia genetica grave più diffusa nel nostro Paese, che ancora oggi colpisce circa 7.000 persone (oltre 100.000 stimate nel mondo), con un forte impatto in termini di durata e di qualità della vita. All'epoca la fibrosi cistica era considerata una malattia pediatrica ed io ho aderito fin da subito con entusiasmo al progetto, anche per motivi personali, ma non solo.

La fibrosi cistica è una malattia dovuta ad un'altezzazione genetica: chi nasce malato ha ereditato un gene difettoso sia dal padre che dalla madre che sono, quasi sempre senza saperlo, portatori sani del gene CFTR mutato. In Italia esiste un portatore sano ogni 25 persone e nascono ogni settimana 4 neonati malati di fibrosi cistica.

La Fondazione è una realtà no profit, riconosciuta dal MIUR (Ministero dell'Istruzione, dell'Università e della Ricerca) e dalla comunità scientifica internazionale, nata con l'obiettivo di promuovere,

Da 23 anni la Fondazione promuove e finanzia progetti avanzati di ricerca sulla fibrosi cistica per migliorare la qualità di vita dei pazienti e sconfiggere questa patologia

selezionare e finanziare progetti avanzati di ricerca per migliorare la durata e qualità di vita dei malati e sconfiggere tale patologia. In 23 anni di impegno, insieme alla preziosa rete di volontari e donatori, FFC ha costruito un network di scienziati che, in stretta interazione con la comunità scientifica internazionale, ha contribuito a determinare un consistente aumento della qualità e dell'attesa media di vita delle persone malate, che oggi supera i 40 anni.

Dal 2002 la Fondazione Ricerca Fibrosi Cistica ha investito 32 milioni di euro in oltre 400 progetti di ricerca e 500 borse di studio, coinvolgendo più di 230 laboratori e centri di ricerca, 1000 ricercatori, 450 revisori scientifici internazionali.

Tutto questo è stato però reso possibile grazie alle

oltre 140 Delegazioni territoriali e ai Gruppi di sostegno (10.000 volontari) che, in collaborazione con l'area Fundraising e Comunicazione della Fondazione, ci permettono di raggiungere obiettivi sempre più ambiziosi. L'attività scientifica si basa infatti ancora oggi in larga parte sulla raccolta di fondi privati, che derivano per lo più da donazioni di cittadini, aziende, banche e fondazioni.

Dalla sede avviene l'ideazione delle principali campagne - dalla Pasqua al 5X1000 nella prima parte dell'anno, fino alla Campagna Nazionale con il Ciclamino (Fig. 1), simbolo della ricerca FFC, nelle principali piazze italiane a ottobre e la Campagna di Natale a dicembre - e il conseguente coordinamento delle diverse iniziative di raccolta fondi promosse sul territorio. Un'attività che ci impegna tutto l'anno, ma che non esisterebbe senza la comunità allargata di volontari, a cui va il nostro ringraziamento quotidiano.

La crisi pandemica di quest'anno ha inciso in modo significativo sul Terzo Settore, la raccolta fondi FFC ha subito una forte flessione sia per la mancanza di eventi, sia per la scelta di donare a fini emergenziali, tuttavia le persone con fibrosi cistica non possono essere dimenticate.

Tra gli obiettivi del 2020, miriamo a creare un sempre maggiore coinvolgimento delle aziende che possono trovare nel finanziamento di progetti della Fondazione una risposta alla Corporate Social Responsibility, con ricadute positive, oltre che di mercato, anche in termini di Human Resources. A partire dai tanti partners che continuano a credere in noi anche in questa delicata ma sfidante fase, come l'energy company

La pandemia ha inciso sul Terzo Settore e la raccolta fondi ha subito una forte flessione per la mancanza di eventi e donazioni a fini emergenziali

Pulsee, marchio Axpo Italia, ed Everli, il marketplace leader della spesa online in Italia, a cui va la nostra più sentita gratitudine. Senza dimenticare la recente collaborazione nata con FIDAL (Federazione Italiana di Atletica Leggera), che affiancheremo nelle grandi manifestazioni per un lungo periodo, con il supporto alla mission FFC da parte degli Azzurri.

La resilienza della Fondazione ci ha spinto inoltre ad esplorare nuove strade di sensibilizzazione e raccolta fondi, alla conquista di nuovi pubblici: nel mondo del cinema con l'atteso film "Sul più bello", distribuito da Eagle Pictures in oltre 300 sale italiane dal 21 ottobre, a cui FFC ha concesso il Patrocinio scientifico riconoscendone l'aderenza alle

Fig. 1 Campagna Nazionale di ottobre 2020 "Una cura per tutti"



FFC, LIFC e SIFC hanno scelto di operare congiuntamente per accelerare i tempi di prescrizione del nuovo farmaco basato su ivacaftor/tezacaftor/elexacaftor con il costo a carico del SSN

attuali conoscenze scientifiche sulla malattia e il valore divulgativo; nel mondo dell'arte contemporanea, grazie al coinvolgimento di alcuni artisti, come Andrea Bianconi e Annalù, e a partner istituzionali, come ArtVerona, la fiera d'arte moderna e contemporanea promossa da Veronafiere.

Quasi un anno fa è giunta la buona notizia di un nuovo farmaco statunitense in grado di cambiare radicalmente il volto della malattia, ma solo per una delle quasi 2.000 mutazioni del gene CFTR, la più frequente. Recentemente FFC ha avviato un percorso congiunto con LIFC (Lega Italiana Fibrosi Cistica) e SIFC (Società Italiana Fibrosi Cistica)

mettendosi a disposizione delle autorità sanitarie per accelerare i tempi di prescrizione di questo farmaco (ivacaftor/tezacaftor/elexacaftor), con il costo a carico del Servizio Sanitario Nazionale.

Tanti malati (l'Italia ha una composizione di malati molto più eterogenea rispetto agli USA) aspettano ancora una soluzione, ed è a loro che è dedicata la nostra Campagna Nazionale di ottobre 2020 intitolata "Una cura per tutti", perché la ricerca deve proseguire nel trovare una cura anche per i malati FC con mutazioni meno frequenti; perché, come ha dimostrato la pandemia, solo la ricerca scientifica è in grado di opporsi a una malattia.



ANNO IV - N. 3 OTTOBRE 2020
QUADRIMESTRALE DI ATTUALITA' IN MEDICINA

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



Med Point srl

Via G.B. Giorgini, 16 - Milano
Tel. 02 3343281 - Fax 02 38002105
e-mail medpoint srl@medpoint srl.it - www.malattierare.eu
www.medpoint srl.it

Direttore Responsabile: Ida Tacconi
Redazione: Luca Annovazzi, Anna Invernizzi, Monica Luciani
Direzione grafica: Silvia Patrini
Impaginazione: Marcella Ronca
Segreteria di Redazione: Arianna Nespolon - arianna.nespolon@medpoint srl.it
Stampa: MAGICGRAPH SRL - Busto Arsizio (VA)

© 2020 **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.

SANOFI GENZYME

SPECIALTY CARE DI SANOFI

Ci occupiamo di sclerosi multipla, malattie rare, 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
Empowering Life