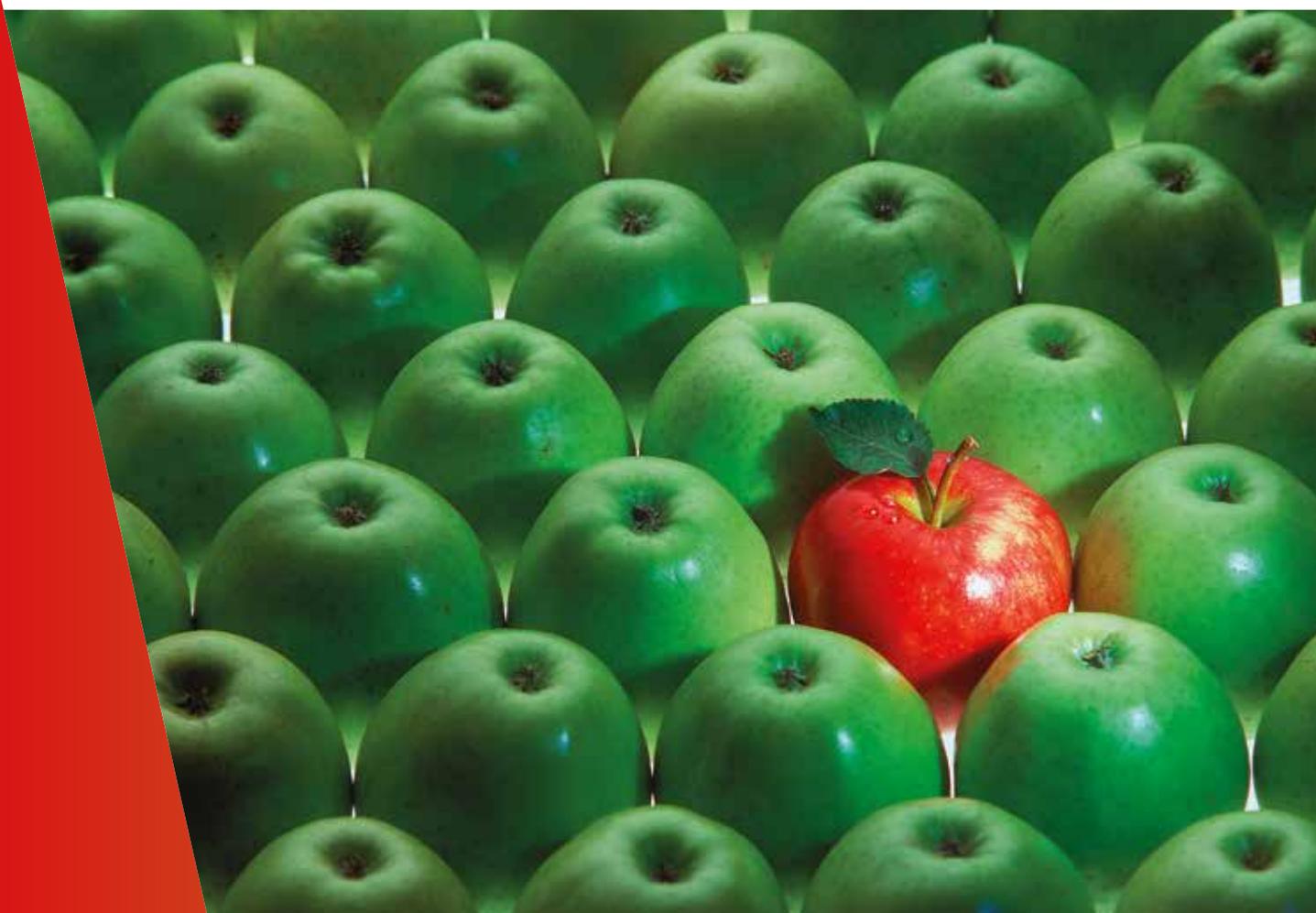


# NMR

la Rivista

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



anno VI  
giugno  
2022

numero

2

#### review

La malattia da IgG4  
Emocromatosi giovanile

#### il caso clinico

Distrofia miotonica  
congenita: un esempio  
di presa in carico  
multidisciplinare sin  
dalla nascita

#### ricerca e innovazione

Distrofia muscolare di  
Duchenne: nuovi standard  
di cura e prospettive  
terapeutiche



**ANNO VI - N. 2 GIUGNO 2022**  
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](mailto:medpoint srl@medpoint srl.it) - [www.malattierare.eu](http://www.malattierare.eu)

[www.medpoint srl.it](http://www.medpoint srl.it)

**Direttore Responsabile:** Ida Tacconi

**Redazione:** Luca Annovazzi, Anna Invernizzi, Monica Luciani

**Direzione grafica:** Silvia Patrini

**Impaginazione:** Marcella Ronca

**Segreteria di Redazione:** Arianna Nespolon - [arianna.nespolon@medpoint srl.it](mailto:arianna.nespolon@medpoint srl.it)

**Stampa:** MAGICGRAPH SRL - Busto Arsizio (VA)

@ 2022 **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.

## editoriale

Carrozzeria, comandi e motore *B. Bembi* 5

## review

La malattia da IgG4 *S. Bilic, A. Tavoni* 6

Emocromatosi giovanile *A. Piperno, B. Franco, A. Cianflone, R. Mariani* 10

## l'opinione

Fibrosi cistica e nuovi farmaci: inizio della fine? *B.M. Assael* 14

## il caso clinico

Distrofia miotonica congenita: un esempio di presa in carico multidisciplinare sin dalla nascita *F. Salmin, E. Albamonte, E. Carraro, A. Pagani, V.A. Sansone* 17

La sindrome pseudo-Bartter nella fibrosi cistica *M. Maschio, B. Belluzzi* 21

## pagina dismorfologica

La sindrome di Niikawa-Kuroki *M. Farioli, A. Carrer, A. Selicorni* 24

## ricerca e innovazione

Distrofia muscolare di Duchenne: nuovi standard di cura e prospettive terapeutiche *A. Capasso, G. Cicala, M. Ricci, E. Mercuri* 27

## il farmaco

Le terapie innovative nel trattamento della fibrosi cistica *P. Crosasso, G. Maffei* 33

Le ragioni farmacologiche e farmaco-tecnologiche delle differenze tra farmaci: il caso della trientina *A. Corsini* 35

## immagini rare

MPS tipo I: ruolo della risonanza magnetica cerebrale e spinale nella diagnosi e nel follow-up *S. Pontesilli, C. Baldoli* 38

## letteratura

Lo stato dell'arte della terapia antibiotica per via inalatoria in fibrosi cistica *R. Padoan, P. Poli* 41

## dalle reti europee

ERN-LUNG: la rete europea delle malattie rare del sistema respiratorio *A. Caminati, D. Elia, S. Harari* 43

## la voce delle associazioni

La Consulta neuromuscolare: una efficace idea di collaborazione tra le associazioni *F. Ieva* 45

## direttore scientifico

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

## comitato di redazione

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

**Daria Bettoni**, Già responsabile del Settore Farmaci e Farmacovigilanza ASST Spedali Civili di Brescia

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

**Paola Crosasso**, Direttore Struttura Complessa Farmacie Ospedaliere, ASL Città di Torino

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

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

**Andrea Elena Dardis**, Responsabile Laboratorio, Centro di Coordinamento Regionale per le Malattie Rare, Azienda Sanitaria Universitaria Integrata di Udine

**Emanuela De Juli**, Responsabile Coordinamento Aziendale Malattie Rare, Struttura complessa di Pneumologia, ASST Grande Ospedale Metropolitano Niguarda, Milano

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

**Rossella Parini**, Consulente medico-scientifico per ASST San Gerardo, Ambulatorio Malattie Rare dell'adulto, Monza e per Ospedale San Raffaele, Milano

**Dario Roccatello**, CMID Centro di Ricerche di Immunopatologia e Documentazione su Malattie Rare, Coordinamento Interregionale Rete Malattie Rare del Piemonte e della Valle d'Aosta, SCU Nefrologia e Dialisi, Ospedale San Giovanni Bosco e Università di Torino

**Gioacchino Scarano**, Primario Emerito di Genetica Medica, Azienda Ospedaliera Rilievo Nazionale San Pio Benevento. Medico Genetista Clinico responsabile dell'Ambulatorio di Genetica Medica, Ospedale Monaldi, Azienda Ospedaliera Rilievo Nazionale dei Colli, Napoli

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

## collaboratori

**Generoso Andria**, Napoli; **Marco Ardigò**, Roma; **Maurizio Aricò**, Bari; **Maurizio Averna**, Palermo; **Tommaso Beccari**, Perugia; **Andrea Bordugo**, Verona; **Marco Confalonieri**, Trieste; **Carlo Dionisi Vici**, Roma; **Vincenzo Leuzzi**, Roma; **Tiziana Mongini**, Torino; **Giancarlo Parenti**, Napoli; **Luca Sangiorgi**, Bologna; **Maurizio Scarpa**, Udine; **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 MIR (arianna.nespolon@medpointsr.it). Il Comitato di Redazione si riserva di valutarne la pubblicazione sulla testata, dandone pronto riscontro all'Autore.

## per richiedere MIR

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.



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

editoriale

## Carrozzeria, comandi e motore

**T**erminata l'emergenza Covid, speriamo, possiamo finalmente riportare l'attenzione dei "political decision-makers" sulle necessità dei malati rari. Necessità che cercano di uscire dall'ambito dell'urgenza.

Con la definitiva approvazione del Parlamento del Testo Unico Malattie Rare, legge entrata in vigore il 12 dicembre 2021, il nostro Paese sembrava iniziare il ciclo virtuoso di una programmazione, capace di garantire l'uniformità del diritto alle cure dei cittadini affetti da malattie rare al di là del risiedere in aree "fortunate" o "sfortunate" dell'Italia.

La legge licenziata, frutto della fatica pluridecennale di pazienti, famiglie, associazioni ed operatori sanitari e sociali appare come una buona legge. Recepisce i bisogni e descrive in modo concreto e lineare le modalità di risposta clinica e del sostegno allo sviluppo della ricerca nel settore.

Tra le necessità recepite ci sono dei punti fermi fondamentali, tra i quali: a) la garanzia di ricevere le terapie farmacologiche (anche con farmaci non ancora presenti sul mercato nazionale o comunitario) ed i presidi necessari; b) la definizione dei compiti dei centri di riferimento per la stesura dei piani terapeutici e dei percorsi di formazione/informazione; c) i percorsi di aggiornamento dei livelli essenziali d'assistenza. Temi che rappresentano i cardini della lunga gestazione di questa legge.

Ci sono poi delle novità di rilievo, rappresentate dal riconoscimento formale del ruolo delle associazioni dei pazienti nella gestione della programmazione nazionale, con la loro presenza nel neo costituito Comitato Nazionale per le Malattie Rare, e dall'istituzione di alcuni meccanismi di supporto economico di grande rilievo. Il primo diretto a malati e famiglie, con la creazione di un fondo di solidarietà dedicato a sostenere le criticità della vita quotidiana: cure domiciliari ed inserimento scolastico e lavorativo. Un supporto che però non deve essere "carità", ma un ragionevole e razionale investimento dello Stato per la qualità di vita dei suoi cittadini più sfortunati.

Altri due, rivolti a incentivare la ricerca sulle malattie rare: a) programmi di ricerca pre-clinica e clinica, studi epidemiologici, sviluppo di nuovi screening, sostenuti da fondi pubblici; b) incentivi alle aziende private impegnate nello sviluppo di nuove terapie, mediante il riconoscimento di un sostanzioso (65%) credito d'imposta per le spese di ricerca.

Come dicevamo in apertura, ci siamo avviati virtuosamente sui sentieri della programmazione per abbandonare quelli dell'urgenza. Ma è proprio così?

Come, ahimè, spesso accade al risveglio da un bel sogno, c'è sempre un però. Il nostro è quello della necessità, per rendere operativa la legge, di provvedere a determinare i decreti attuativi per il riconoscimento del Fondo di solidarietà, del Comitato nazionale per le malattie rare, degli aspetti finanziari, ecc.

Insomma abbiamo fatto la carrozzeria, bella come noi italiani sappiamo fare, ora però comandi e motore quando li mettiamo?

*Bruno Bembi*



## La malattia da IgG4

La malattia da IgG4 (IgG4-Related disease, IgG4-RD) è una rara malattia fibro-infiammatoria caratterizzata dallo sviluppo di masse pseudo-tumorali in vari distretti, costituite da infiltrati di plasmacellule IgG4-positivo e fibrosi storiforme, spesso accompagnate da aumento delle IgG4 sieriche.

Descritta per la prima volta come entità clinica nel 2003, sono confluite nella sua definizione varie condizioni prima distinte, tra cui pancreatite autoimmune di tipo 1, malattia di

Mikulicz, tiroidite di Riedel, fibrosi retroperitoneale. L'incidenza e la prevalenza rimangono sottostimate, da 0.26 a 1.08 casi per 100.000 abitanti l'anno. L'andamento cronico e la buona risposta alla terapia immunosoppressiva hanno suggerito una patogenesi autoimmune, ancora in gran parte ignota.

### Aspetti fisiopatologici

Dal punto di vista fisiopatologico si può distinguere un andamento "bifasico": un'iniziale fase infiammato-

ria sostenuta da cellule B e T (circolanti e tissutali) dirette contro uno o più specifici autoantigeni, lascia poi il posto ad esiti fibrotici con possibile danno di un organo affetto. La natura dell'antigene e il motivo per cui vi siano specifici tessuti bersaglio sono in fase di studio.

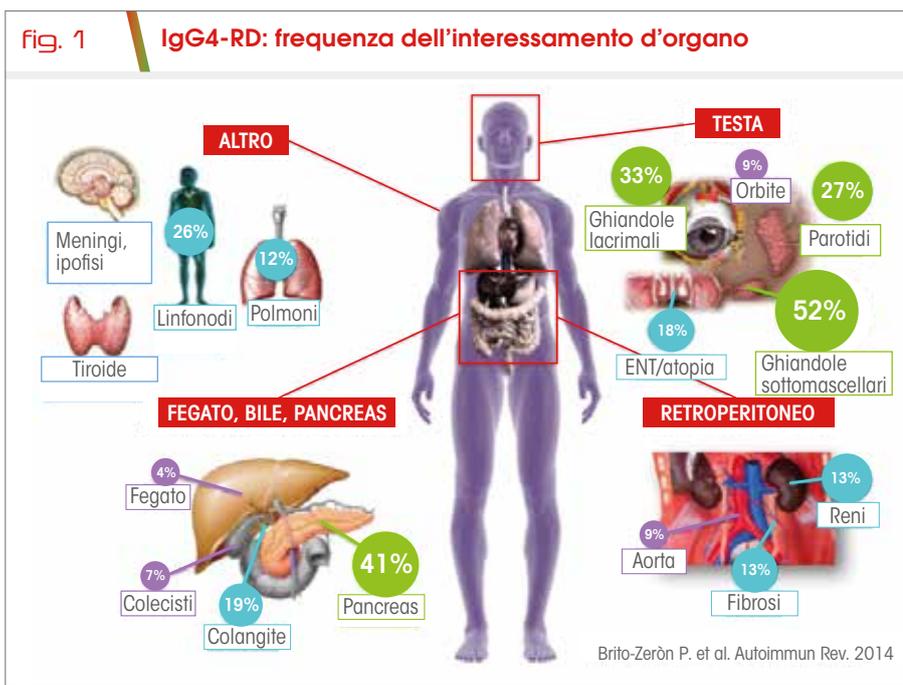
La malattia ha un andamento remittente-ricidivante, con ampia variabilità degli organi colpiti, interessati in modo sincrono o in diverse fasi (Fig. 1) (Tab. 1).

La diagnosi prevede un corretto inquadramento clinico-laboratoristico che richiede spesso una biopsia di conferma (dove eseguibile). La diagnosi differenziale è con patologie neoplastiche, infettive e connettiviti/vasculiti.

### Manifestazioni cliniche

Il pancreas è l'organo più frequentemente interessato: si presenta radiologicamente ispessito, con edema diffuso intorno alla ghiandola (aspetto "sausage-like"); clinica-

È una malattia cronica immunomediata che spesso si manifesta con coinvolgimento multiorgano e masse pseudotumorali



mente è possibile ittero, prurito, dolore addominale, fino a insufficienza esocrina ed endocrina ghiandolare. Nel 60-80% dei casi la pancreatite si associa a colangite sclerosante IgG4-relata. Possibile inoltre una colecistite IgG4-relata, spesso di riscontro accidentale (da imaging o per colecistectomia nel sospetto di carcinoma).

Le ghiandole salivari (parotidi, sottomandibolari e sottolinguali) sono spesso interessate. Più frequentemente sono coinvolte le sottomandibolari con tumefazione, scialoadeniti e xerostomia. L'interessamento delle ghiandole lacrimali è spesso associato a quello delle salivari (10-50% dei casi, cosiddetta "sindrome di Mikulicz"): clinicamente è presente tumefazione indolore delle ghiandole con o senza proptosi, o pseudotumor che interessa i tessuti peri-orbitari in genere senza compromissione del visus. Il coinvolgimento orbitario da IgG4-RD costituisce 1/5 delle patologie infiammatorie e tumorali interessanti l'orbita; necessario escludere un morbo di Graves, sarcoidosi, granulomatosi con poliangioite, linfomi ed infezioni.

La fibrosi retroperitoneale è frequente, si presenta con dolore addominale o lombare o è di riscontro occasionale all'imaging, l'infiammazione può estendersi a vie urinarie e aorta. Circa 1/5 di tutti i casi di fibrosi retroperitoneale è riconducibile alla IgG4-RD.

È possibile un coinvolgimento toracico rappresentato da aortite, linfadenomegalia, noduli polmonari, ispessimento e/o versamento pleurico, masse mediastiniche o paravertebrali.

Il coinvolgimento renale è più spesso costituito da nefrite tubulointerstiziale ad interessamento focale, ma è possibile anche una glomerulopatia (più spesso da glomerulonefrite membranosa). Clinicamente la prima si manifesta con riduzione di funzionalità renale, blanda (non sempre presente) proteinuria/ematuria ed ipocomplementemia.

Nel 10-20% dei casi si riscontra un interessamento vascolare dei grossi vasi. La malattia predilige la tonaca avventizia dell'aorta e i tessuti periavventiziali con relativo risparmio

della media. Frequente è la periaortite correlata a fibrosi retroperitoneale, da formazione di tessuto molle che va a circondare il vaso con ispessimento/enhancement di parete. Questo interessamento può essere letale potendo condurre alla formazione di aneurismi, dissezione o perforazione del vaso.

Il coinvolgimento neurologico più frequente è una pachimeningite (1/3 delle meningiti ipertrofiche è riconducibile a IgG4-RD) con clinica variabile e imaging aspecifico (ispessi-

**Pancreas e vie biliari, ghiandole salivari e lacrimali sono i distretti anatomici più frequentemente coinvolti**

**tab. 1** Principali organi bersaglio e corrispondenti manifestazioni della IgG4-RD in ordine approssimativo di frequenza

Organo interessato	Tipo di interessamento	Frequenza di presentazione
Sintomi costituzionali	Esordio subdolo senza febbre, dimagrimento, linfadenopatia, fatigue, artralgia	
Pancreas	Ingrandimento diffuso ("aspetto a salsicciotto"), pancreatite autoimmune, insufficienza endocrina (diabete mellito) ed esocrina (malassorbimento), ittero	20-60%
Ghiandole salivari maggiori	Ingrandimento diffuso solitamente simmetrico spesso asintomatico, scialoadenite sclerosante, xerostomia	20-30% Europa vs 60-80% Asia
Ghiandole lacrimali	Ingrandimento diffuso solitamente simmetrico, spesso asintomatico, dacrioadenite, xerofthalmia	10-50%
Retroperitoneo	Fibrosi retroperitoneale spesso dolente e dolorabile, dolore al fianco, massa periaortica, rara compressione su ureteri	10-27%
Vie biliari	Stenosi intra ed extraepatiche, colangite sclerosante, ittero ostruttivo	20%
Orbite	Spesso sintomatico, pseudotumor orbitario, miosite della muscolare estrinseca occhio, proptosi, dolore, edema	9-20%
Polmoni/distretto toracico	Masse mediastiniche e paravertebrali, noduli polmonari, linfadenomegalia, aortite, ispessimento e/o versamento pleurico	Fino al 35%
Reni	Masse focali solitamente multiple, nefrite tubulointerstiziale, glomerulopatie	7-24%
Aorta	Ispessimento parietale/periaortite, talvolta aneurisma	Fino a 10-20%
Tiroide	Ingrandimento diffuso solitamente simmetrico, asintomatico, tiroidite di Riedel, sintomi compressivi	
Pachimeningi	Ispessimento diffuso con enhancement contrastografico, meningite	
Altro	Ipfosite IgG4-relata, mesenterite sclerosante IgG4-relata, prostatiche IgG4-relata	

Adattato da Lanzillotta M, et al. BMJ. 2020

mento meningeo omogeneamente ipertrofico o di aspetto nodulare). Possibile inoltre un'ipofisite IgG4-relata con quadri endocrinologici secondari al danno infiammatorio di adeno e/o neuroipofisi.

Altre possibili manifestazioni di IgG4-RD sono tiroidite fibrosante, prostatite, e mesenterite sclerosante (da fibrosi della radice del mesentere) dove un debulking chirurgico costituisce un approccio sinergico alla terapia medica.

La predilezione del coinvolgimento di certi distretti in cluster ha recentemente permesso di individuare quattro "fenotipi" clinici di malattia, con caratteristiche clinico-epidemiologiche e prognostiche differenti. Il **tipo pancreato-biliare** è caratterizzato prevalentemente da pancreatite autoimmune e colangite, elevate IgG4 e IgE sieriche, e buona risposta alla terapia.

Il **tipo retroperitoneo e aorta** si presenta per lo più con interessamento aorto-linfatico-pericardico e fibrosi retroperitoneale, bassi livelli di IgG4 sierici ed è resistente al trattamento. Il **tipo ENT** limitato a testa collo (orbite, ghiandole salivari e lacrimali, tiroide, meningi, ipofisi e seni paranasali) è resistente alla terapia.

Il **tipo Mikulicz e sistemico** dà coinvolgimento di ghiandole salivari e sistemico (come per nefrite, pancreas, polmone o pleura), è associato ai più alti livelli sierici di IgG4 ed è responsivo alla terapia.

### Diagnosi

L'istologia svolge un ruolo importante nella diagnosi. I tre principali elementi tipici sono la fibrosi storiforme, l'in-

### L'imaging è fondamentale: la PET-TC è utile sia in fase diagnostica, sia nel follow-up

filtrato linfoplasmocitico policlonale con abbondanti cellule IgG4+ e la flebite obliterante (una completa occlusione del lume di vene di piccolo e medio calibro da parte di un infiltrato infiammatorio di linfociti e plasmacellule). Seppure non patognomomica, la fibrosi storiforme è forse l'elemento più distintivo della malattia.

I pattern non si manifestano allo stesso modo in tutti gli organi colpiti. L'immunoistochimica è importante anche per quantificare il rapporto di plasmacellule IgG4+/IgG totali: un rapporto maggiore del 40% è suggestivo di diagnosi (ma valori inferiori non escludono la diagnosi a priori). Tra gli esami di laboratorio si riscontra elevazione della VES (in parte secondaria ad ipergammaglobulinemia) e PCR, eosinofilia.

Vi è un'elevazione delle IgG4 sierici

che in un 70% dei pazienti: pertanto, valori elevati di IgG4 (>135 mg/dl) seppure supportano l'ipotesi diagnostica, non sono sufficientemente specifici né sensibili.

L'imaging è fondamentale: un esame funzionale come la PET-Tc è utile sia in fase diagnostica per guidare eventuali indagini istologiche, sia nel follow-up per documentare una risposta al trattamento.

La conoscenza sempre maggiore sulla patologia ha portato al recente sviluppo di criteri classificativi (ACR/EULAR 2019) che tuttavia, nonostante una buona sensibilità e specificità (82% e 97.8%) non sono di facile applicazione nella pratica clinica. A tal proposito, i più recenti criteri diagnostici di Umehara utilizzano tre item (clinico/radiologico - sierologico - istologico) per orientare verso una diagnosi certa, probabile o possibile di IgG4-RD, risultando di più facile applicabilità routinaria (Tab.2).

### Trattamento

La terapia di prima linea sono i corticosteroidi, di comune utilizzo con vari schemi per via orale (0.6-1 mg/kg/die

tab. 2 Criteri diagnostici

<b>ITEM 1: Caratteristiche cliniche e radiologiche</b>
<input type="checkbox"/> 1 o più organi che mostrano tumefazione localizzata o diffusa o una neoformazione o nodulo caratteristico per IgG4-. Se un singolo organo interessato, non sufficiente la tumefazione linfonodale
<b>ITEM 2: Diagnosi sierologica</b>
<input type="checkbox"/> IgG4 sieriche $\geq$ 135 mg/dl
<b>ITEM 3: Diagnosi patologica</b>
Positività per 2 su 3 tra:
→ Infiltrato denso linfo-plasmacellulare con fibrosi
→ Rapporto plasmacellulare IgG4+/IgG >40% e numero di IgG4+ >10/HPF (high powered field)
→ Fibrosi tissutale tipica soprattutto fibrosi storiforme o flebite obliterativa
<b>DIAGNOSI:</b>
➢ <b>Definita:</b> 1) + 2) + 3)
➢ <b>Probabile:</b> 1) + 3)
➢ <b>Possibile:</b> 1) + 2)

Adattato da Umehara et al. Mod Rheumatol 2021

di prednisone o prednisolone per 3-4 settimane con decalage nell'arco di 3-6 mesi) o endovena in caso di trattamento d'urgenza per rischio di sequele (fino a 1 grammo/die di metilprednisolone per 3 giorni consecutivi con decalage, pulse therapy).

La selezione dei pazienti che richiedono una terapia di mantenimento e le sue modalità non sono del tutto chiarite e rimangono tuttora basate sulla expert opinion.

In presenza di fattori predittori di rischio di recidiva (es. coinvolgimento multiorgano, elevato livello di IgG4 sieriche e IgE, eosinofilia periferica) è indicata una terapia di mantenimento.

**La terapia di prima linea è rappresentata dai corticosteroidi mentre rituximab ha dimostrato efficacia nell'indurre e mantenere remissione**

Tra le terapie immunosoppressive rituximab (anticorpo monoclonale anti-CD20) rappresenta il farmaco maggiormente in grado di indurre e mantenere remissione: il dosaggio di 1 grammo endovena in 2 infusioni (0-15 giorni) seguito da infusioni di mantenimento ogni sei mesi circa

rappresenta lo schema più utilizzato nella pratica clinica.

Tra gli altri DMARDs la ciclofosfamide rappresenta una valida alternativa al rituximab. Micofenolato, abatacept, methotrexate, anti-TNF hanno mostrato minor efficacia e sono pertanto meno utilizzati; ne è possibile un utilizzo in combinazione nel mantenimento della remissione (es. per il methotrexate).

La chirurgia è consigliata nei pazienti con sintomi ostruttivi, infiltrativi o compressivi. La sempre più ampia conoscenza dei meccanismi patogenetici sta portando allo sviluppo di nuove molecole target (come anti-CD19, anti-SLAMF7).

## Bibliografia

- Maritati F, Peyronel F, Vaglio A. IgG4-related disease: a clinical perspective. *Rheumatology (Oxford)*. 2020;59(3):iii123-iii131.
- Lanzillotta M, Mancuso G, Della-Torre E. Advances in the diagnosis and management of IgG4 related disease. *BMJ*. 2020;369.
- Mahajan VS, Mattoo H, Deshpande V, et al. IgG4-related disease. *Annu Rev Pathol*. 2014;9:315-47.
- Wallace ZS, Naden RP, Chari S, et al. The 2019 American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism classification criteria for IgG4-related disease. *Ann Rheum Dis*. 2020;79(1):77-87.
- Brito-Zerón P, Ramos-Casals M, Bosch X, Stone JH. The clinical spectrum of IgG4-related disease. *Autoimmun Rev*. 2014;13(12):1203-10.
- Zhang W, Stone JH. Management of IgG4-related disease. *Lancet Rheumatol*. 2019;1(1):e55-e65.
- Umehara H, et al. The 2020 revised comprehensive diagnostic (RCD) criteria for IgG4-RD. *Mod Rheumatol*. 2021;31(3):529-533.
- G. Costanzo, L. Puccetti, R. Capocchi, S. Billa, I. Puxeddu, A. Tavoni, P. Migliorini. The IgG4-related disease: performance of classification and diagnostic criteria in a single-center cohort of patients. *Clin Exp Rheumatol* (in press)



## review

Alberto Piperno<sup>1</sup>, Beatrice Franco<sup>2</sup>, Annalia Cianflone<sup>3</sup>, Raffaella Mariani<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Centro Malattie Rare – Disordini del Metabolismo del Ferro, ASST-Monza, Ospedale S. Gerardo

<sup>2</sup>Università degli Studi di Milano Bicocca, Dipartimento di Medicina e Chirurgia, Monza

<sup>3</sup>S.S. Citogenetica e Genetica Medica, ASST-Monza, Ospedale S. Gerardo

# Emocromatosi giovanile

L'emocromatosi giovanile (JH) è una forma ultra-rara di emocromatosi (HC) generalmente caratterizzata dall'insorgenza di un grave sovraccarico di ferro tra la prima e la terza decade di vita e da elevata morbilità e mortalità se la patologia non viene identificata precocemente e l'eccesso di ferro adeguatamente rimosso. È una malattia autosomica recessiva dovuta a mutazioni dei geni *HJV* e *HAMP* (1) (Tab. 1).

### Caratteristiche cliniche

Ad oggi, sono stati descritti circa 120 individui con JH (1). La tabella 2 ri-

porta le caratteristiche fenotipiche associate a JH.

Sebbene JH sia caratterizzata dall'insorgenza precoce di un severo accumulo di ferro, sono stati descritti casi ad insorgenza più tardiva (2). La patologia avrebbe quindi una penetranza completa con espressività variabile. L'insufficienza cardiaca costituisce la causa principale di mortalità.

### Diagnosi

#### Segni e sintomi

Nella prima e seconda decade i sintomi sono poco specifici (stanchez-

za, artralgia, mancanza di appetito), spesso erroneamente interpretati.

Nella **terza decade** compaiono sintomi più caratteristici espressione del danno ferro-dipendente:

- riduzione della libido, impotenza (maschi), e amenorrea primaria o secondaria (femmine)
- epatomegalia e alterazioni (lievi) delle transaminasi
- iperglicemia a digiuno, intolleranza al glucosio o diabete franco
- aritmie, sintomi e segni di scompenso cardiaco
- artralgie, artropatia e osteoporosi
- iperpigmentazione cutanea.

Malattia autosomica recessiva dovuta a mutazioni dei geni *HJV* e *HAMP*, è caratterizzata da elevate morbilità e mortalità se non identificata e trattata precocemente

tab. 1 Geni responsabili delle diverse forme di HC

Gene	Locus	Proteina	Fenotipo	Classificazione precedente	Classificazione proposta
<i>HFE</i>	6p22.2	HFE	Autosomico recessivo	HC tipo 1	HFE-HC
<i>HJV</i>	1q21.1	Emojuvelina	Autosomico recessivo	JH HC tipo 2a	HJV-HC
<i>HAMP</i>	19q13.12	Epcidina	Autosomico recessivo	JH HC tipo 2b	HAMP-HC
<i>TFR2</i>	7q22.1	Recettore 2 della transferrina	Autosomico recessivo	HC tipo 3	TFR2-HC
<i>SLC40A1</i>	2q32.2	Ferroportina (mutazioni gain-of-function)*	Autosomico dominante	HC tipo 4	Fp <sup>gt</sup> -HC

\* mutazioni loss-of-function di *SLC40A1* sono responsabili di una patologia nota come deficit di ferroportina distinta dalle forme di emocromatosi in quanto caratterizzata da un accumulo di ferro prevalentemente macrofagico e dalla normalità della saturazione della transferrina.

tab. 2 | **Caratteristiche cliniche di pazienti con JH alla diagnosi**

Manifestazione clinica	HJV-HC: % di pazienti con sintomi	HAMP-HC: numero di persone con sintomi <sup>1</sup>
Cardiomiopatia	35%-37%	4/7
Ipogonadismo ipogonadotropo	67%-91%	Vedi <sup>2</sup>
Ridotta tolleranza al glucosio/diabete	30%-57%	7/8
Fibrosi epatica	44%-58% <sup>3</sup>	6/7 <sup>4</sup>
Cirrosi epatica	27%-42%	6/7 <sup>4</sup>
Iperpigmentazione cutanea	24.5%	Vedi <sup>2</sup>

(le percentuali e i numeri si riferiscono agli studi pubblicati)

<sup>1</sup>Nell'emocromatosi associata ad *HAMP* i dati sono limitati e le descrizioni cliniche sono incomplete.  
<sup>2</sup>Non sono disponibili informazioni sufficienti per determinare la percentuale di individui con questa caratteristica.  
<sup>3</sup>Non tutti gli individui negli studi riportati sono stati sottoposti a biopsia epatica.  
<sup>4</sup>Persone affette da *HAMP*-HC con fibrosi o cirrosi epatica.

### Indici biochimici

- Saturazione della transferrina (TSAT) tipicamente molto elevata. Una TSAT normale esclude la diagnosi di JH.
- Ferritina sierica aumentata rispetto ai valori massimi di normalità per età e sesso (1).

### Imaging

- La risonanza magnetica (RM) è una tecnica preziosa per quantificare l'accumulo di ferro in modo non invasivo nel fegato e anche nel pancreas, cuore, milza e ipofisi (3).
- Superconducting quantum interference device (SQUID) è uno strumento dedicato esclusivamente alla quantificazione del ferro epatico.

### Biopsia epatica

La biopsia epatica è prevalentemente utilizzata a scopo prognostico (valutazione del danno epatico) negli individui con livelli di ferritina >1000 ng/ml o con elevata quantità di ferro riscontrata alla RM quantitativa. Il suo uso a fini diagnostici è limitato a

specifiche situazioni (4). La fibroelastografia (Fibroscan®) che permette una stima non invasiva della fibrosi epatica può essere una valida alternativa.

### Genetica

La p.Gly320Val è la mutazione più diffusa tra quelle di *HJV* (>50%). Le altre mutazioni sono private o si presentano in cluster in aree geografiche distinte (1,2).

Le mutazioni di *HAMP* sono prevalentemente private. Nel probando la diagnosi di JH viene confermata grazie all'identificazione di mutazioni bialleliche patogene in *HAMP* o *HJV* mediante:

- Next generation sequencing (NGS) che permette l'analisi contemporanea di tutti i geni causa di emocromatosi e altri geni di interesse (vedi diagnosi differenziale) (5).
- Sequenziamento Sanger per singolo gene. In individui con precoce e severo sovraccarico di ferro può essere effettuata dapprima l'analisi di sequenza di *HJV* e in seconda istanza quella di *HAMP*.
- MLPA (Multiplex Ligation-depen-

La JH ha penetranza completa con espressività variabile: l'insufficienza cardiaca costituisce la principale causa di mortalità

dent Probe Amplification). Sono descritte delezioni del gene (5).

### Fisiopatologia

Il controllo dei livelli sistemici di ferro avviene ad opera del sistema epcidina-ferroportina mediante la regolazione dell'assorbimento del ferro a livello intestinale e il riciclo del ferro da parte dei macrofagi (6).

Il gene *HAMP* codifica per il peptide epatico epcidina, principale regolatore dell'omeostasi del ferro. L'epcidina regola l'assorbimento intestinale del ferro ed il rilascio di questo dalle cellule di deposito (in particolare dai macrofagi splenici) legando e bloccando la ferroportina (7).

Il gene *HJV* codifica per l'emojuvelina (HJV) un co-recettore per le citochine BMP che attiva l'espressione di *HAMP*.

In condizioni normali, quindi, un aumento dei depositi di ferro determina un'aumentata espressione di epcidina e il blocco di ferroportina limitando l'assorbimento e il rilascio del ferro, mentre uno stato di carenza di ferro o un aumento dell'eritropoiesi causa una ridotta espressione di epcidina che consente un maggiore assorbimento di ferro e il suo rilascio da parte dei macrofagi (6).

Gli individui con JH e i modelli animali knock-out per *HAMP* e *HJV* hanno livelli non rilevabili di epcidina, aumentata presenza di ferroportina in membrana, aumentato assorbimento e rilascio di ferro nel sangue, ele-

## La salassoterapia, terapia semplice, sicura ed efficace, rappresenta il trattamento di scelta

vata TSAT, comparsa di ferro libero circolante e rapido sviluppo di un accumulo di ferro severo a livello parenchimale in diversi organi e tessuti (fegato, cuore, pancreas, ipofisi). L'eccesso di ferro tissutale determina l'attivazione dei processi ossidativi e la produzione dei radicali liberi causa del danno cellulare e della fibrogenesi (8).

### Terapia

Le raccomandazioni specifiche per la gestione e il trattamento in JH si basano sulle raccomandazioni già stabilite per la più comune HFE-HC.

#### Sovraccarico di ferro

- La salassoterapia è il trattamento di scelta. È una terapia semplice, sicura ed efficace che prevede una fase iniziale più intensiva (setti-

manale) per rimuovere l'eccesso di ferro fino a raggiungere un valore di ferritina di circa 50 ng/mL e una fase successiva di mantenimento. Nella fase di mantenimento, la frequenza dei salassi viene regolata per mantenere concentrazioni di ferritina tra 50 e 100 ng/mL (in genere ogni 2-6 mesi) (9).

- L'eritrocitoafesi (rimozione dei soli eritrociti) può essere un trattamento alternativo indicato in persone con grave sovraccarico di ferro la cui condizione clinica richiede il mantenimento dello stato isovolemico o il risparmio di proteine plasmatiche come nella grave cardiomiopatia o nella malattia epatica avanzata.

Nonostante questo trattamento sia eccellente in individui selezionati, può essere necessaria la stimolazione con eritropoietina per mantenere un adeguato livello di emoglobina (10).

- I chelanti del ferro (desferrioxamina, deferiprone o deferoxamina) possono essere utilizzati quando i

salassi sono controindicati (insufficienza cardiaca, malattia epatica avanzata, anemia associata) o in terapia combinata in individui con grave sovraccarico di ferro (9).

I chelanti orali (deferiprone e deferoxamina) richiedono un'autorizzazione per uso off-label. Il deferiprone è particolarmente indicato nei casi di sovraccarico di ferro cardiaco in cui viene spesso associato alla desferrioxamina per infusione sottocute.

#### Complicanze

Il trattamento non differisce da quello abitualmente utilizzato in caso di cardiopatia, diabete, ecc.

Nel caso di ipogonadismo ipofisario, può essere verificata la presenza di una residua risposta funzionale mediante gonadotropine corioniche prima del trattamento sostitutivo.

#### Fattori/Circostanze da evitare

- L'assunzione di alcol va esclusa nei pazienti cirrotici e comunque fortemente contenuta poiché l'alcol ha un effetto sinergico col ferro nello

tab. 3 Sorveglianza raccomandata per gli individui con JH

Apparato	Test	Frequenza
Sovraccarico di ferro	Ferritina sierica Saturazione della transferrina Ferritina sierica	Ogni anno nei soggetti a rischio a partire dalla prima infanzia  Ogni 4-8 salassi durante la fase d'induzione; ogni 1-2 salassi quando i livelli di ferritina si avvicinano al valore target di 50 ng/ml
Fegato	Test di funzione epatica Ecografia addome + alfafetoproteina sierica	Ogni 6-12 mesi secondo la gravità della disfunzione epatica Ogni 6 mesi negli individui con grave fibrosi o cirrosi (rischio di carcinoma epatocellulare)
	Ecografia addome Fibroelastografia (Fibroscan®)	Ogni 12-24 mesi nei non-cirrotici in terapia di mantenimento Ogni 24-36 mesi per monitorare l'evoluzione della fibrosi
Cuore	Ecocardiogramma e RM per valutare morfologia e funzionalità Holter ECG	Secondo la gravità della disfunzione cardiaca; RM ogni 6-12 mesi se è presente accumulo di ferro miocardico Secondo sintomi e storia di aritmie
Asse ipofisi-gonadi	Testosterone; estradiolo	Ogni 12 mesi o secondo necessità
Pancreas endocrino	Glicemia basale e post-prandiale; emoglobina glicata	Ogni 6-12 mesi o secondo necessità
Ossa e articolazioni	Vitamina D, PTH, calcio e fosforo sierico ed urinario, telopeptide C-terminale Mineralometria ossea	Ogni 12 mesi o secondo necessità  Ogni 24 mesi in caso di osteoporosi

## I pazienti devono essere seguiti regolarmente con controlli stabiliti in base a quadro clinico e fase terapeutica

sviluppo del danno epatico.

- Preparati contenenti ferro e vitamina C.
- Manipolazione o consumo di molluschi o pesci di mare non cotti, a

causa della suscettibilità alla setticemia fatale dovuta al batterio marino *V. vulnificus* (1).

### Prevenzione delle manifestazioni primarie e sorveglianza

I soggetti con evidenza biochimica di sovraccarico di ferro ma senza danno d'organo dovrebbero essere incoraggiati a sottoporsi regolarmente ai salassi fino a quando non vengano esaurite le riserve di ferro in

eccesso per prevenire lo sviluppo di complicanze.

Si raccomandano controlli regolari degli indici del ferro, di funzione epatica, indici del metabolismo glucidico e del metabolismo dell'osso, esami ormonali, ecocardiografia, ecografia addome, fibroelastografia, mineralometria, la cui indicazione e frequenza va stabilita in base al quadro clinico e alla fase terapeutica in corso (Tab. 3).

### Bibliografia

1. Piperno A, Bertola F, Bentivegna A. Juvenile Hemochromatosis. 2005 Feb 17 (Updated 2020 Jan 9). In: Adam MP, Ardinger HH, Pagon RA, et al., editors. GeneReviews® (Internet). Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993-2020. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1170/>.
2. Kong X, Xie L, Zhu H, Song L, et al. Genotypic and phenotypic spectra of hemojuvelin mutations in primary hemochromatosis patients: a systematic review. Orphanet J Rare Dis. 2019;14:171.
3. Wood JC. Magnetic resonance imaging measurement of iron overload. Curr Opin Hematol. 2007;14:183-90.
4. Bassett ML, Hickman PE, Dahlstrom JE. The changing role of liver biopsy in diagnosis and management of haemochromatosis. Pathology. 2011;43:433-9.
5. Ravasi G, Pelucchi S, Bertola F, et al. Identification of Novel Mutations by Targeted NGS Panel in Patients with Hyperferritinemia. Genes (Basel). 2021;12:1980.
6. Katsarou A, Pantopoulos K. Basics and principles of cellular and systemic iron homeostasis. Mol Aspects Med. 2020;75:100866.
7. Aschemeyer S, Qiao B, Stefanova D, et al. Structure-function analysis of ferroportin defines the binding site and an alternative mechanism of action of hepcidin. Blood. 2018;131:899-910.
8. Brissot P, Ropert M, Le Lan C, et al. Non-transferrin bound iron: a key role in iron overload and iron toxicity. Biochim Biophys Acta. 2012;1820(3):403-10.
9. Rombout-Sestrienkova E, van Kraaij MG, Koek GH. How we manage patients with hereditary haemochromatosis. Br J Haematol. 2016;175(5):759-70.
10. Mariani R, Pelucchi S, Perseghin P, et al. A. Erythrocytapheresis plus erythropoietin: an alternative therapy for selected patients with hemochromatosis and severe organ damage. Haematologica. 2005;90(5):717-8.



## Fibrosi cistica e nuovi farmaci: inizio della fine?

*Il gene CFTR, responsabile della sintesi di una proteina che funge da canale del cloro in diversi epitelii, fu scoperto nel 1989. Sono state identificate oltre 2500 mutazioni, solo in parte chiaramente associate a quadri patologici. Le mutazioni del gene hanno diversi effetti funzionali e possono essere causa della completa assenza della proteina, ma anche solo di alterazioni del processamento intracellulare o difetti funzionali della proteina che arriva in membrana. Il difetto di base è identificato in una ridotta secrezione dello ione cloruro con effetti diversi in vari organi.*

*La fibrosi cistica è stata classicamente descritta come malattia multiorgano con grave danno pancreatico fin dalla nascita, anomale secrezioni respiratorie che sono causa del danno polmonare e delle alte vie respiratorie, epatopatia, sterilità maschile. Inizialmente descritta come malattia che portava a morte nell'infanzia per malnutrizione e infezioni respiratorie ricorrenti oggi si riconosce uno spettro fenotipico più ampio con quadri clinici anche molto meno gravi, sufficienza pancreatica e decorso lieve. Alcune diagnosi sono tardive in persone con scarsi sintomi, se il paziente è sfuggito allo screening neonatale. Le numerose mutazioni del gene CFTR sono raggruppate in classi di difetti funzionali della proteina.*

***Ivacaftor fu celebrato come "l'inizio della fine", ma il farmaco è efficace solo per alcuni difetti molecolari che rappresentano una bassa percentuale di pazienti***

*Inizialmente, la speranza fu riposta nella terapia genica, ma si incontrarono serie difficoltà a trova-*

*re vettori, virali o meno, in grado di indurre una significativa espressione della proteina nell'epitelio bronchiale. Pur essendo una malattia multiorgano, è il danno polmonare a rappresentare la principale causa di morte per le infezioni broncopulmonari che si cronicizzano causando progressiva perdita funzionale fino all'insufficienza respiratoria. L'efficacia delle terapie viene valutata misurando come endpoint primario l'effetto sulla funzione respiratoria, correlata alla sopravvivenza. Si può così contare su un parametro funzionale solido, facilmente misurabile in tutti i contesti ospedalieri con chiari valori di riferimento alla popolazione sana. Numerosi sono anche stati i tentativi di correzione farmacologica del difetto di base con approcci che andavano dalla ricerca di molecole attive su canali ionici alternativi per compensare il difetto funzionale del canale del cloro, a farmaci che interferissero con i meccanismi intracellulari di degradazione della proteina CFTR mutata. Ma tutti fallirono. Potenti programmi di screening molecolare permisero infine di individuare composti in grado di potenziare l'attività di proteine mutate che arrivano in membrana. Successivamente, furono scoperte molecole che permettono a proteine difettose di arrivare in membrana.*

*Uno di questi composti, ivacaftor, giunse alla fase di sperimentazione clinica. Ivacaftor si dimostrò in grado di potenziare la funzione della molecola CFTR sulla membrana dell'epitelio respiratorio con un evidente effetto clinico consistente nel miglioramento significativo della funzione respiratoria di pazienti con malattia medio-grave, riduzione delle infezioni e dei ricoveri. In molti casi la malattia si stabilizzava prevenendo l'inesorabile decadimen-*

to funzionale. La scoperta di ivacaftor venne salutata come "l'inizio della fine". Ma ivacaftor è efficace solo nel caso di alcuni difetti molecolari che rappresentano una bassa percentuale di malati.

La strada era aperta e ben presto vennero affiancate nuove molecole dotate di meccanismi che facilitavano l'arrivo di proteine difettose in membrana. L'azione combinata di "correttori" e "potenziatori" si dimostrò in grado di ottenere risultati clinici sorprendenti: arresto della progressione di malattia polmonare, parziale correzione del difetto di base in epitelii specializzati come le ghiandole sudoripare, su cui si esegue il test del sudore, da sempre il test clinico di eccellenza per la diagnosi di fibrosi cistica. Ma anche riduzione delle infezioni, dei ricoveri, ecc. Oggi, queste combinazioni possono parzialmente correggere gran parte dei difetti funzionali, anche se non tutti. Altri farmaci, forse altri approcci, saranno ancora necessari.

Le nuove associazioni di farmaci sono dunque attive, ma restano vari problemi clinici da risolvere. Nella maggior parte del mondo industrializzato la fibrosi cistica viene diagnosticata alla nascita attraverso programmi di screening neonatale. I primi sintomi sono digestivo-pancreatici e non respiratori. I problemi pancreatici possono essere corretti con opoterapia garantendo una buona crescita. Gli attuali protocolli di intervento prevedono trattamenti nutrizionali e fisioterapici precoci accompagnati da stretti controlli infettivologici. Nella maggior parte dei casi la malattia respiratoria è asintomatica nei primi anni di vita. Aspetti fisiopatologici respiratori possono essere rilevati con esami sofisticati, non ancora standardizzati ed eseguiti in pochi centri.

Si pone quindi il problema di quando iniziare un trattamento farmacologico. Anche se sono stati condotti studi molto precoci è difficile prendere una decisione. I farmaci non sono registrati per trattare bambini molto piccoli. Quindi bisognerà decidere se trattare solo un bambino con sintomi o con evidenti problemi polmonari, rilevabili per esempio con una TAC precoce. È evidente che a quel punto avremo perso tempo.

Trattiamo solo i bambini con sintomi importanti? Ma non è già tardi? Il nostro obiettivo non sarebbe di prevenire l'instaurarsi di un danno? I ragiona-

menti che si sono fatti in passato per l'inizio della fisioterapia respiratoria, che viene iniziata quasi sempre dalla nascita senza aspettare i sintomi, sono trasferibili alla terapia farmacologica?

### **Sono disponibili nuove associazioni di farmaci, ma restano vari problemi clinici da risolvere, quali l'inizio e la valutazione dell'efficacia del trattamento**

La tentazione sarebbe di intervenire subito, prima che si instauri un danno, ma non disponiamo di esami sufficientemente standardizzati per valutare il danno polmonare nei primissimi anni di vita. I test di funzione respiratoria possono essere eseguiti a partire dai 5-6 anni. I test utilizzabili prima sono sofisticati, non sufficientemente standardizzati, non possono essere considerati per ora "endpoint" surrogati. In più, un numero consistente di pazienti non svilupperà per tutta l'infanzia sintomi respiratori significativi. Dobbiamo comunque trattare tutti subito?

Potremmo basarci sul tipo di mutazione genetica, ma dobbiamo ricordare che nella fibrosi cistica non vi è una stretta correlazione genotipo/fenotipo. Alcuni pazienti, con mutazioni generalmente gravi possono vivere a lungo senza problemi respiratori.

La seconda difficoltà consiste nella valutazione dell'efficacia del trattamento. Quando interrompere una terapia pensando che non funziona? Per un diabetico, per esempio, il mancato controllo della glicemia, facilmente rilevabile, indica che la strategia terapeutica deve cambiare. Dei nuovi farmaci per la fibrosi cistica possiamo aspettarci che rallentino la progressione del danno respiratorio. Ma non sono rari i casi in cui le cure classiche ottengono anche lunghi periodi di stabilizzazione sintomatica e funzionale. Difficile quindi capire se il nuovo farmaco stia veramente ottenendo un effetto. Potremmo fare numerosi esempi di terapie farmacologiche che, nella fibrosi cistica, vengono iniziate, e che nessuno osa sospendere.

Disponiamo di un test semplice per stabilire che il farmaco ha un effetto molecolare nel singolo paziente. Possiamo infatti verificare il miglioramento del test del sudore, che misura in condizioni stan-

standardizzate la secrezione di cloro. Ma il dato biochimico non è strettamente correlato all'effetto clinico.

**Sono necessari nuovi farmaci per le mutazioni oggi non coperte, come le mutazioni nonsense che interessano il 10% dei pazienti in alcuni paesi**

Il giudizio di efficacia nel singolo paziente sarà clinico. Stabilizzazione della malattia respiratoria, miglioramento funzionale, guadagno nutrizionale. In alcuni casi, i risultati osservati sono sorprendenti. Pazienti con insufficienza respiratoria sono riusciti a fare a meno dell'ossigeno. Pazienti in lista di trapianto polmonare ne sono usciti. I pazienti che passavano lunghi periodi ricoverati sono nettamente di meno. Ma esiste un grande gruppo di pazienti con malattia lieve o moderata in cui la valutazione clinica dell'efficacia resterà difficile. Restano, infine, aperti altri problemi. I primi pazienti hanno cominciato i trattamenti 6-7 anni fa. La

mediana di sopravvivenza attuale per lo meno in Italia supera i 30-35 anni. Quindi dobbiamo prevedere valutazioni a lungo termine, nell'ordine di 15-20 anni.

Un certo numero di difetti funzionali non risponde ai farmaci ora disponibili. La ricerca, quindi, continua in due direzioni. Nuovi farmaci per le mutazioni oggi non coperte sono ancora necessari, ciò vale in particolare per le mutazioni nonsense che in alcuni paesi interessano il 10% dei pazienti.

Forse servono anche farmaci più potenti di quelli di cui disponiamo. In effetti, visitando il sito <https://apps.cff.org/trials/pipeline/> si possono vedere i farmaci che hanno raggiunto l'uso clinico e il numero crescente di molecole in fase 1-2 di studio clinico. Il che fa sperare che siamo veramente nell'era in cui la fibrosi cistica, descritta negli anni '50 del secolo scorso come una malattia precocemente mortale, diventerà una patologia nella grande maggioranza dei casi controllabile con ottime prospettive di qualità di vita e di sopravvivenza.

## Distrofia miotonica congenita: un esempio di presa in carico multidisciplinare sin dalla nascita

**Presentiamo qui il caso di una bambina con distrofia miotonica congenita (CMD) nata da madre affetta alla quale è stata posta diagnosi di distrofia miotonica di tipo 1 (DM1) (range di espansione E3) alla 29° settimana gestazionale presso il nostro Centro. Si tratta di una bambina di 2 anni e 10 mesi la cui madre è stata presa in carico presso il Centro clinico NeMO dalla sua diagnosi avvenuta al momento della gravidanza. Il parto è stato organizzato in team con i colleghi dei reparti di Ostetricia e Ginecologia e di Terapia Intensiva Neonatale (TIN) dell'Ospedale Niguarda, che ospita il nostro Centro. La bambina è nata da gravidanza insorta da FIVET normodecorsa fino all'ultimo mese, poi riscontro di polidramnios e riduzione dei MAF per cui è stato posto sospetto di DM1 anche nel feto. Il parto è avvenuto da TC a membrane integre alla 37+1 settimana (IA 5/7/9; P 3150 g, H48.5 cm, CC 38 cm). Alla nascita pianto iniziale, poi bradipnea e cianosi diffusa.**

È stata ventilata mediante CPAP, successivamente trasferita in TIN in NCPAP con FiO2 30%, posizionato SOG per inefficace coordinazione suzione/deglutizione, scarsa gestione delle secrezioni e frequenti episodi di vomito.

A 5 gg di vita effettuati: ECG risultato nella norma, visita oculistica con riscontro di lieve ptosi palpebrale, rx del torace con riscontro di marcata ipo-espansione polmonare e relaxatio diaframmatica bilaterale, eco addome con epatomegalia (>lobo sinistro); rene sinistro lievemente ptosico con lieve ipotonia delle cavità escrettrici. A 7 gg di vita riscontro di colestasi trattata con acido ursodesossicolico.

A 9 gg di vita è stata effettuata indagine genetica

per conferma della diagnosi. Eseguita consulenza NPI del Centro Nemo, segnalato pianto ipovalido, motricità spontanea estremamente povera, importante scialorrea, ipotono, postura a batrace. RT ipoevocabili simmetricamente.

La CMD è la forma più grave della DM1, ad esordio neonatale, i cui sintomi possono evidenziarsi anche prima della nascita. Viene trasmessa prevalentemente dalla madre affetta (spesso inconsapevole) al bambino, ma in una forma più grave (1). La DM1, è una malattia muscolare caratterizzata da miotonia e danni multiorgano, associati a debolezza muscolare di gravità variabile (2). La DM1 è la forma di distrofia muscolare più comune, con una prevalenza di 1/8.000 (3). Questa malattia si associa a mutazioni del gene DMPK sul cromosoma 19 che si associa ad una ripetizione anomala della tripletta CTG, fino a diverse migliaia (4). La trasmissione è autosomica dominante e può verificarsi il fenomeno dell'anticipazione (ossia la malattia tende ad aggravarsi e a manifestarsi più precocemente nelle generazioni successive) (5-6).

### Il programma riabilitativo

È stata impostata presa in carico riabilitativa in TIN in collaborazione con il Centro Clinico NeMO: prevista Care posturale per favorire la funzionalità respiratoria e la motricità, promuovere il sonno, di-

La collaborazione multidisciplinare è iniziata con la presa in carico della madre dopo la diagnosi della DM1 in gravidanza

minuire il reflusso gastro-esofageo. A 36 gg di vita per garantire il corretto allineamento dei piedi, spontaneamente mantenuti in equino-varo-supinato, è stato eseguito confezionamento di tutori gamba-piede in vetroresina. A 95 gg di vita la bambina è stata dimessa dalla TIN ed è stata accolta al Centro Clinico NeMO per una presa in carico di tipo multidisciplinare ed il proseguimento del programma riabilitativo. Eseguito adattamento alla NIV notturna e alla macchina della tosse. Sono stati confezionati nuovi tutori AFO di posizionamento in materiale termoplastico (polipropilene) su misura ed è stato prescritto sistema di postura per il mantenimento della posizione seduta, per assenza del controllo del tronco. A 115 gg di vita eseguito presso la U.O. Otorinolaringoiatria di Niguarda studio fibroendoscopico, con evidenza di una deglutizione non funzionale con penetrazione ed aspirazione silente. A 154 gg di vita eseguito intervento di plastica antireflusso secondo Nissen e posizionamento di PEG. È stata inoltre effettuata attività di coaching multidisciplinare per educare il caregiver alla gestione delle attività di vita quotidiana: igiene, nutrizione,

A 21 mesi la piccola ha raggiunto la posizione seduta autonoma e iniziato l'assunzione di omogeneizzati sotto supervisione della logopedista

proposta di attività ludiche e stimolazioni neurosensoriali, gestione delle ortesi/ausili, organizzazione della casa. Dimessa a 6 mesi di età, con indicazione ad utilizzo di NIV notturna e nutrizione enterale a boli ed attività riabilitativa (logopedia 1v/sett e fisioterapia 1v/sett).

**Il follow-up**

Ai fini di un corretto monitoraggio della paziente è stato impostato regolare follow-up presso il Centro NeMO. A 13 mesi la bimba ha mostrato un buon controllo del capo con possibile mantenimento della posizione seduta in cifosi se stabilizzata al cingolo pelvico.

fig. 1 **Andamento delle tappe psicoevolutive misurate con la HINE\* (A) e incremento ponderale nel tempo (B)**

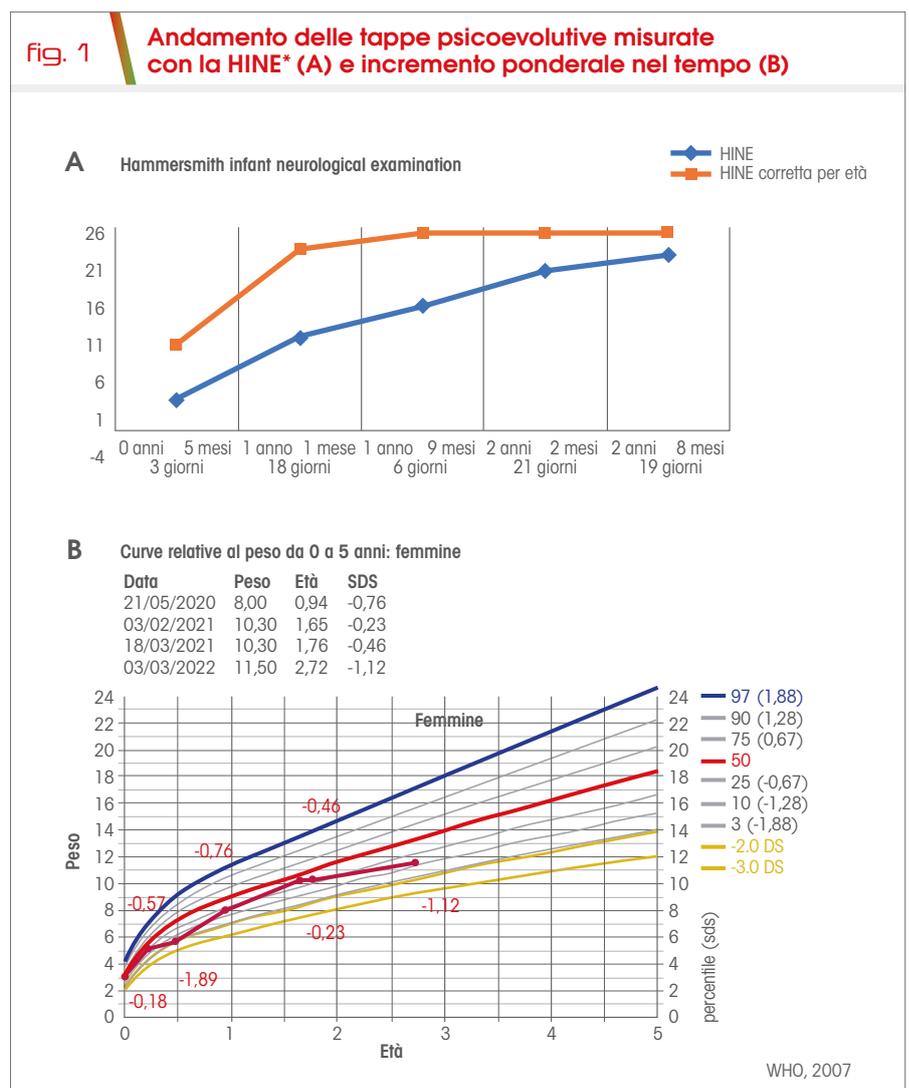


fig. 2 | Evoluzione delle competenze motorie e relazionali



A) Si noti la postura data dall'ipotonia ai 4 arti, B) i tutori iniziali in TIN per ridurre il rischio di retrazioni e quindi consentire la stazione eretta C) e D).

Presenti vocalizzi ed accenno di lallazione. Nutrizione esclusiva via PEG.

A 20 mesi è stato realizzato un corsetto statico equilibrato per correggere l'ipercifosi e, dopo aver effettuato RX anche che denotava sfuggen-

È migliorata la volontà comunicativa e le competenze motorie e relazionali mostrano una evoluzione positiva

za e sublussazione della testa femorale di sinistra, è stata prescritta statica da prona per utilizzo con corsetto e tutori AI.

A 21 mesi è stata raggiunta la posizione seduta autonoma ed è stata prescritta carrozzina manuale superleggera. La piccola ha iniziato l'assunzione di cucchiaini di omogenizzati sotto supervisione della logopedista (Fig. 1).

Attualmente, a 32 mesi, la bambina è in grado di pronunciare alcune parole correttamente, anche se permane importante ipotono ed ipostenia della muscolatura del volto. Le competenze motorie e relazionali appaiono invece in evoluzione positiva: la bambina effettua qualche passo con il deambulatore sotto la guida della terapeuta, migliorata la volontà comunicativa (Fig. 2).

### Conclusioni

La collaborazione multidisciplinare fra i reparti di Ginecologia, Terapia Intensiva Neonatale dell'Ospedale Niguarda ed il Centro Clinico NeMo ha sostenuto la madre durante la gravidanza ed ha permesso la presa in carico precoce della bambina.

### Bibliografia

1. Bird TD. Myotonic Dystrophy Type 1. 1999 Sep 17 (updated 2021 Mar 25). In: Adam MP, Ardinger HH, Pagon RA, Wallace SE, Bean LJH, Gripp KW, Mirzaa GM, Amemiya A, editors. GeneReviews® (Internet). Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993-2022. PMID: 20301344.
2. Soltanzadeh P. Myotonic Dystrophies: A Genetic Overview. *Genes (Basel)*. 2022;13(2):367.
3. Suominen T, Bachinski LL, Auvinen S, et al. Population frequency of myotonic dystrophy: higher than expected frequency of myotonic dystrophy type 2 (DM2) mutation in Finland. *Eur J Hum Genet*. 2011;19(7):776-82.
4. Harley HG, Rundle SA, MacMillan JC, et al. Size of the unstable CTG repeat sequence in relation to phenotype and parental transmission in myotonic dystrophy. *Am J Hum Genet*. 1993;52(6):1164-74.
5. Ashizawa T, Dunne CJ, Dubel JR, et al. Anticipation in myotonic dystrophy. I. Statistical verification based on clinical and haplotype findings. *Neurology*. 1992;42(10):1871-7.
6. Meola G, Cardani R. Myotonic Dystrophy Type 2: An Update on Clinical Aspects, Genetic and Pathomolecular Mechanism. *J Neuromuscul Dis*. 2015;2(s2):S59-S71.

# MR

la Rivista



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

Una proposta educativa a 360°:

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

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



[www.malattierare.eu](http://www.malattierare.eu)  
per leggere MR e i supplementi,  
richiedere la Rivista, contattare la redazione  
e per accedere alla FAD di MR





## La sindrome pseudo-Bartter nella fibrosi cistica

**Riportiamo il caso di un lattante di 9 mesi, affetto da fibrosi cistica (FC), omozigote per la mutazione delta F508, che in corso di controllo periodico presenta mancata crescita con calo ponderale (peso 7810 g, ridotto di 120 g rispetto a tre settimane prima), e riscontro all'emogasanalisi (EGA) capillare di alcalosi metabolica (pH 7.54, pCO<sub>2</sub> 40.6, HCO<sub>3</sub><sup>-</sup> 34,8).**

**La sua storia precedente era stata caratterizzata da scarsa crescita persistente, nonostante adeguato dosaggio di Creon, ed erano già stati necessari tre ricoveri presso la nostra Clinica Pediatrica per tre episodi di disidratazione severa associata ad alcalosi metabolica.**

In occasione del primo ricovero a 3 mesi di vita aveva presentato calo ponderale, segni clinici di disidratazione (aloniamento periorbitario, cute disidratata, iporeattività) e all'EGA alcalosi metabolica iponatriemica ipocloremica (pH 7.57, HCO<sub>3</sub><sup>-</sup> 46.5 mmol/L con Na<sup>+</sup> 125 mEq/L, Cl<sup>-</sup> 64 mEq/L). Pertanto, era stata avviata idratazione endovenosa con progressivo aumento ponderale e ripristino della normalizzazione degli elettroliti e dell'EGA.

Durante i successivi ricoveri, avvenuti a 4 e a 6 mesi di vita, per il persistere della scarsa crescita nei mesi intercorrenti, era stato posizionato un Sondino Naso-Gastrico (SNG) per consentire il mantenimento di una reidratazione anche a do-

micilio, che, tuttavia, il bambino si era sfilato pochi giorni dopo il ricovero, e che non era più stato riposizionato per il contestuale avvio dell'alimentazione complementare.

Considerati i precedenti ricoveri ed il nuovo riscontro di alcalosi metabolica e calo ponderale, si è deciso di posizionare nuovamente il SNG per avviare l'idratazione e, inoltre, di valutare la necessità di gastrostomia percutanea (PEG). Nell'ultimo periodo, infatti, nonostante l'indicazione a supplementare l'apporto idrosalino per bocca con la soluzione reidratante orale (SRO) nell'arco della giornata, il bambino tendeva a rifiutarne l'assunzione (massimo 50-100 mL/die), e si presentava un contesto familiare di inadeguata gestione dell'apporto nutrizionale legato, in particolare, a barriere linguistiche importanti.

Dunque, per l'elevato rischio di disidratazione, è stato proposto alla famiglia il posizionamento di una PEG attraverso cui supplementare i liquidi, difficilmente assunti per bocca, considerata la scarsa tolleranza dimostrata in precedenza verso il SNG.

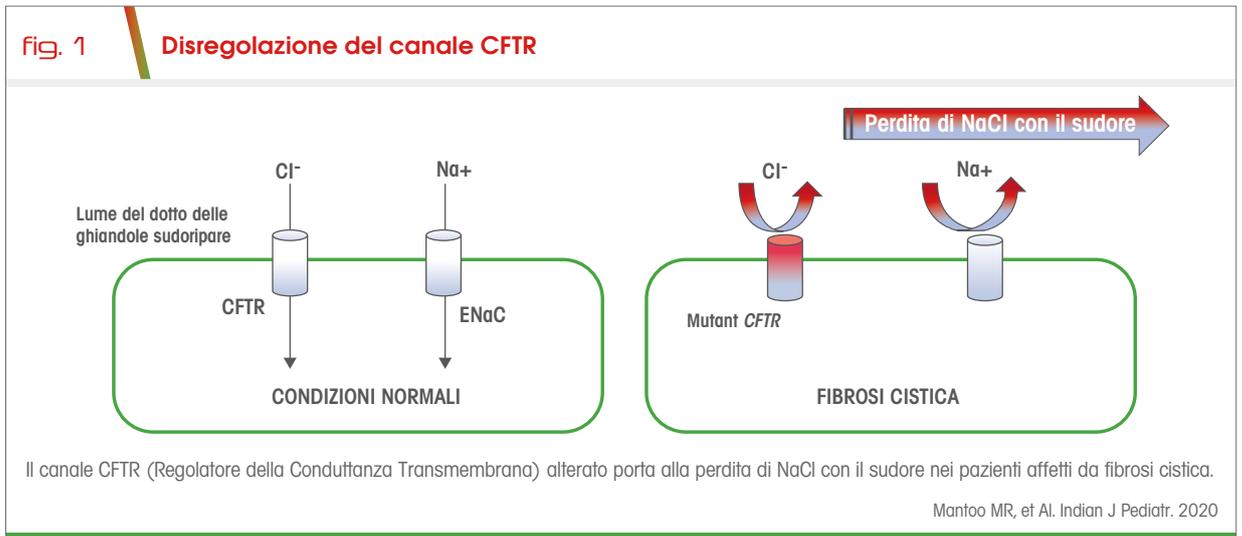
Con l'avvio della reidratazione via PEG il bambino non ha più presentato episodi di disidratazione severa né ha avuto necessità di ricovero, riportando, inoltre, uno sviluppo ponderale stabile e adeguato secondo i percentili di crescita per età.

### Patogenesi

La fibrosi cistica (FC) è dovuta alla mutazione del gene *CFTR* e comporta la disregolazione dell'omonimo canale, che ha la funzione di regolare il trasporto di cloro e bicarbonati attraverso la membrana apicale di diversi epitelii quali, ad esempio, quello delle ghiandole sudoripare (1,2). La sua

Nella FC, le alterazioni elettrolitiche e dell'equilibrio acido-base possono manifestarsi in modo subacuto o cronico con disidratazione e scarsa crescita

fig. 1 Disregolazione del canale CFTR



La sindrome pseudo-Bartter può associarsi ad altre condizioni cliniche e deve essere distinta dalla classica sindrome di Bartter

anormale attività a tale livello favorisce un ridotto assorbimento e dunque una perdita di NaCl con il sudore (Fig 1) (2), che, qualora eccessiva, comporta iponatremia ed ipocloremia. Esse si associano ad alcalosi metabolica ed ipokaliemia per l'atti-

vazione del sistema RAAS, che provoca l'aumento dell'aldosterone e dunque una maggior secrezione di K<sup>+</sup> e H<sup>+</sup> dal dotto collettore renale (Fig 2) (2).

**Diagnosi**

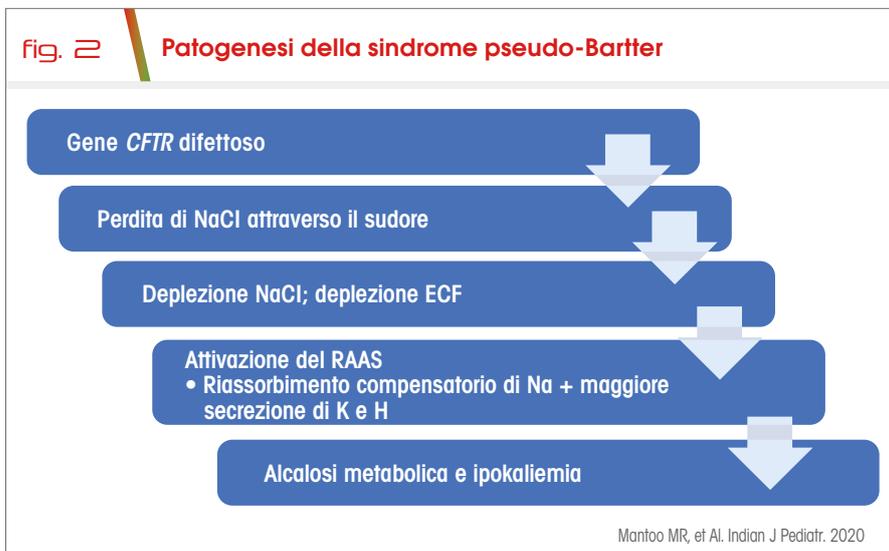
Tra i possibili sintomi di presentazione della FC è importante considerare anche le alterazioni elettrolitiche e dell'equilibrio acido-base: alcalosi metabolica ipocloremica, iponatremica ed ipokaliemica (2-4).

Queste caratteristiche prendono il nome di sindrome pseudo-Bartter e clinicamente possono manifestarsi in modo subacuto o

cronico, con disidratazione, sudorazione eccessiva, febbre, infezioni respiratorie, vomito e scarsa crescita.

Esse sono favorite da condizioni di maggiore sudorazione (temperature elevate, esercizio fisico) e sono più frequenti sotto l'anno di vita per la scarsa supplementazione di NaCl derivante dall'assunzione di latte materno (< 7 mmol/l) o di formula (< 15 mmol/L) (2,3). I sintomi diselettroli-

fig. 2 Patogenesi della sindrome pseudo-Bartter



tici, se sospettati, vanno tempestivamente valutati attraverso il dosaggio degli elettroliti ematici e l'esecuzione di un EGA.

### Diagnosi differenziale

La sindrome pseudo-Bartter può associarsi anche ad altre condizioni, legate ad una perdita di NaCl per via:

- urinaria: sovradosaggio di diuretico dell'ansa (furosemide), nefrotossicità da farmaci (amfotericina B)
- gastrointestinale: stenosi ipertrofica del piloro (vomiti ripetuti), abuso di lassativi, cloridrorrea congenita (2).

Inoltre, è importante distinguerla dalla classica sindrome di Bartter, dovuta all'alterazione del riassorbimento del NaCl a livello del tratto ascendente dell'ansa di Henle renale (2). Esse possono essere distinte valutando la frazione di escrezione di Na<sup>+</sup> urinario (FeNa<sup>+</sup>): bassa nella pseudo-Bartter, elevata nella Bartter (5).

### Terapia e prevenzione

Il trattamento della sindrome pseudo-Bartter prevede il reintegro immediato di liquidi e sali attraverso la via endovenosa. Tuttavia, la prevenzione della disidratazione, soprattutto nei mesi estivi o in corso di vomito e/o diarrea profusi, risulta fondamentale (2,7). È raccomandato supplementare il NaCl in tutti i bambini affetti da FC, inizialmente

## Il trattamento della sindrome pseudo-Bartter prevede il reintegro immediato di liquidi e sali attraverso la via endovenosa

al dosaggio di 1-2 mmol/kg/die (max 4 mmol/kg/die) con monitoraggio dell'escrezione urinaria di Na<sup>+</sup> che va mantenuta tra lo 0.5-1.5%. Nei bambini più grandi è possibile incrementare l'assunzione di cibi salati o somministrare direttamente compresse di NaCl o la stessa soluzione reidratante orale (SRO) (6). Nel caso in cui non sia possibile garantire una supplementazione adeguata per via orale, è opportuno valutare la necessità di una nutrizione enterale, in prima battuta tramite SNG e, se mal tollerato, tramite PEG, come nel nostro caso.

### Conclusioni

Nei bambini affetti da FC che presentano segni clinici di disidratazione o una storia persistente di scarsa crescita, nonostante adeguato dosaggio di Creon, è opportuno sospettare una sindrome da perdita di sali, soprattutto se di età inferiore all'anno di vita e nei mesi estivi. Inoltre, va prontamente valutata la necessità di avvalersi della nutrizione enterale, per garantire la giusta reintegrazione di NaCl e scongiurare un quadro di alcalosi metabolica e diselettrolitico persistenti.

### Bibliografia

1. De Boeck K. Cystic fibrosis in the year 2020: A disease with a new face. *Acta Paediatr.* 2020;109(5):893-899.
2. Mantoo MR, et al. Cystic Fibrosis Presenting as Pseudo-Bartter Syndrome: An Important Diagnosis that is Missed! *Indian J Pediatr.* 2020;87(9):726-732.
3. Scurati-Manzoni E, et al. Electrolyte abnormalities in cystic fibrosis: systematic review of the literature. *Pediatr Nephrol.* 2014;29(6):1015-23.
4. Faraji-Goodarzi M. Pseudo-Bartter syndrome in children with cystic fibrosis. *Clin Case Rep.* 2019;7(6):1123-1126.
5. N. Della Vecchia, M. Mariani. Sindrome pseudo-Bartter e disidratazione: presentazione atipica di fibrosi cistica. *Medico e Bambino* pagine elettroniche 2019;22(7):153 [https://www.medicoebambino.com/?id=PSR1908\\_20.html](https://www.medicoebambino.com/?id=PSR1908_20.html)
6. Turck D, et al. ESPEN-ESPGHAN-ECFS guidelines on nutrition care for infants, children, and adults with cystic fibrosis. *Clin Nutr.* 2016;35(3):557-77.
7. Botti M, et al. Sindrome da perdita di sali e infezione da *Clostridium difficile* nella fibrosi cistica. *Medico e Bambino* 2022;25(1): e21-e22.



## La sindrome di Niikawa-Kuroki

**Gravidanza insorta tramite ovodonazione e complicata da polidramnios e riscontro di arteria ombelicale unica. Cariotipo fetale e analisi array-CGH su liquido amniotico nella norma.**

**Nata a 35 settimane gestazionali da taglio cesareo urgente con peso neonatale di 2100 g, APGAR 9/10.**

**Poche ore dopo la nascita comparsa di crisi ipoglicemiche, polidispnea e desaturazioni per cui la bambina è stata trasferita in Terapia Intensiva Neonatale (TIN) e ha necessitato di infusione con soluzione glucosata al 5%, poi sospesa, e supplementazione di O<sub>2</sub>.**

All'ecocardiografia escluse cardiopatie strutturali ma visualizzati segni indiretti di ipertensione polmonare ed ipertrofia del ventricolo destro in assenza di ostruzioni all'efflusso. Il quadro è risultato compatibile con costrizione del dotto di Botallo in utero ed è nettamente migliorato dopo 10 giorni di ossigenoterapia.

Lo screening malformativo ha evidenziato unicamente rene sinistro ptosico in sede sacrale.

La neonata è stata dimessa con programma di follow-up genetico e cardiologico.

Per la presenza dei problemi clinici sopra citati, è stato eseguito presso altra sede sequenziamento dell'esoma (WES, Whole Exome Sequencing) che ha identificato la presenza della variante in eterozigosi p.Arg490ter del gene KMT2D, associata alla sindrome di Niikawa-Kuroki.

Alla nostra prima valutazione, all'età di 16 mesi, la piccola si presentava in buone

condizioni generali con crescita regolare secondo le curve della popolazione generale (50° percentile) e con lieve ritardo dello sviluppo psicomotorio. Si rilevava ptosi palpebrale dell'occhio sinistro con fenomeno di Marcus-Gunn, accenno a bifidità dell'ugola e palato ogivale. Inoltre, si evidenziavano tratti compatibili con la condizione riscontrata (Fig. 1): fessure palpebrali allungate, sopracciglia arcuate e rade nel terzo laterale, punta nasale depressa e columella breve, padiglioni auricolari grandi. La problematica cardiologica risultava risolta e, dalla dimissione dalla neonatologia, non erano più state segnalate crisi ipoglicemiche.

All'ultima valutazione, all'età di 2 anni e 5 mesi,

Il sospetto clinico si basa principalmente sulla presenza di una facies suggestiva associata a ritardo psicomotorio/disabilità intellettiva

fig. 1 Tratti somatici tipici della NKS



## I pazienti possono presentare malformazioni a livello di diversi organi e aumentata suscettibilità alle infezioni

la bambina mostrava una buona evoluzione con crescita staturale in iniziale deflessione sulle curve della popolazione generale (30° percentile) ma regolare per sindrome di Niikawa-Kuroki (50° percentile su curve specifiche) e sviluppo psicomotorio con buone acquisizioni. Gli unici problemi medici riportati erano frequenti episodi di otite media acuta e stipsi.

### La sindrome di Niikawa-Kuroki

La sindrome di Niikawa-Kuroki (NKS) è una condizione genetica rara, caratterizzata da facies tipica, deficit della crescita post-natale, ritardo di sviluppo psicomotorio e/o disabilità intellettiva lieve-moderata, anomalie scheletriche minori e altre possibili anomalie congenite.

Descritta per la prima volta in Giappone, è stata osservata in tutti i gruppi etnici e si stima che abbia un'incidenza di un caso ogni 32.000 nati, senza particolari differenze di genere.

Tale condizione è nota anche come sindrome Kabuki per la somiglianza dei tratti somatici con il trucco degli attori del teatro giapponese Kabuki. Questa definizione viene sconsigliata perchè ritenuta irrispettosa verso i pazienti.

### Elementi clinici di sospetto diagnostico

Il sospetto clinico si basa principalmente sulla presenza di una facies suggestiva associata a ritardo psicomotorio/disabilità intellettiva.

I dismorfismi facciali maggiormente caratterizzanti sono la presenza di sopracciglia arcuate e diradate nel terzo laterale, rime palpebrali allungate con eversione del 3° laterale della palpebra inferiore, columella breve con punta del naso depressa, padiglioni auricolari anteversti.

Suggestivi sono anche i "fetal pads", ovvero la presenza di cuscinetti a livello dei polpastrelli. Frequentemente riscontrate sono anche la clinodattilia del 5° dito delle mani, la brachidattilia e l'ipodontia.

tab. 1 NKS: criteri diagnostici

#### Presenza di una variante patogenetica di KMT2D o KDM6A

Presenza di dismorfismi tipici: palpebre allungate, eversione della palpebra inferiore e due o più tra le seguenti caratteristiche:

- sopracciglia arcuate e rade
- columella corta e punta nasale depressa
- orecchie larghe, prominenti o a coppa
- persistenza dei "fetal pads"

Adam et al. 2019

La diagnosi di NKS è stabilita in un soggetto di qualsiasi età con anamnesi positiva di ipotonia infantile, ritardo di sviluppo psicomotorio e/o disabilità intellettiva e uno o più criteri riassunti in **tabella 1**.

### Dati auxologici

Mentre i parametri auxologici in utero e alla nascita sono generalmente normali, è tipica la presenza di ritardo di crescita post-natale, di gravità variabile, con altezza finale generalmente al di sotto del 50° percentile. Rilevabile talvolta il deficit di GH.

Non costante, ma frequente, è la presenza di microcefalia. Molti pazienti sviluppano nel tempo sovrappeso o franca obesità.

### Malformazioni maggiori e complicanze mediche associate

I pazienti affetti da NKS possono presentare malformazioni a livello di diversi organi ed apparati. Tra le più frequenti si rilevano quelle cardiache (coartazione dell'aorta, difetto interventricolare, difetto interatriale ecc.) e renali (ipoplasia, displasia, rene a ferro di cavallo, reflusso vescico-ureterale). Le anomalie genitali sono più frequenti nel sesso maschile e comprendono criptorchidismo, micropene ed ipospadia. Occasionalmente si rilevano alterazioni a carico del sistema nervoso centrale (malformazione di Dandy-Walker, ipoplasia del corpo calloso, anomalia di Chiari) e a livello ano-rettale (atresia anale, ano imperforato, fistola ano-vestibolare).

La NKS può essere complicata da anomalie del sistema immunitario (ipogammaglobulinemia, deficit di IgA, iper-IgM, malattie autoimmuni) con aumentata suscettibilità alle infezioni. Molto frequenti

in età pediatrica le otiti medie con conseguente ipoacusia trasmissiva. Circa il 15% dei pazienti sviluppa epilessia con età di insorgenza variabile. Si rilevano occasionalmente problematiche endocrinologiche tra cui deficit di GH, telarca prematura, diabete mellito di tipo I ed ipotiroidismo congenito. Possibile l'insorgenza di crisi ipoglicemiche soprattutto nel periodo neonatale e durante i primi mesi di vita. Da monitorare nel tempo l'insorgenza di anomalie a carico dell'apparato scheletrico, quali scoliosi (secondaria a ipotonia muscolare e/o a malformazioni vertebrali) e piattismo dei piedi. In circa il 75% dei pazienti è presente iperlassità legamentosa che può causare lussazione congenita delle anche e lussazione della rotula.

### **Sviluppo psico-intellettuale e fenotipo comportamentale**

I bambini affetti da NKS presentano generalmente ritardo psicomotorio di entità lieve-moderata, con particolare difficoltà nell'espressione verbale. Sono in genere descritti come estroversi e socievoli. È raramente possibile osservare un quadro di disturbo dello spettro autistico.

La maggior parte dei bambini frequenta la scuola con insegnante di sostegno e programma didattico personalizzato. Gli adulti acquisiscono solitamente competenze tali da poter svolgere lavori semplici in ambienti protetti anche se difficilmente raggiungono l'autosufficienza completa.

### **Difetto genetico di base**

La NKS fa parte del gruppo delle cromatinopatie, condizioni causate da alterazione dei meccanismi di regolazione epigenetica della cromatina.

## Fondamentale la presa in carico multidisciplinare volta al monitoraggio clinico e alla prevenzione delle possibili complicanze

Ad oggi nell'80% circa delle persone con diagnosi clinica viene identificato il difetto genetico causativo. Il 75% dei pazienti presenta una variante patogenetica a carico del gene KMT2D in eterozigosi (12q13.12). Nel 3-5% dei pazienti vengono invece osservate anomalie nel gene KDM6A (Xp11.3).

Nella maggior parte dei casi si tratta di varianti *de novo*; solo in una piccola percentuale di casi la mutazione viene trasmessa come carattere autosomico dominante (KMT2D) o X-linked recessivo (KDM6A).

### **Trattamento**

I bambini affetti da NKS necessitano di una presa in carico multidisciplinare, volta al monitoraggio clinico e alla prevenzione delle possibili complicanze mediche descritte.

Decisivo è il percorso riabilitativo che deve necessariamente includere una particolare attenzione alla promozione della comunicazione anche attraverso approcci non verbali (Comunicazione Aumentativa Alternativa).

### **Associazione di genitori**

Dal 2015 è attiva AISK, l'Associazione Italiana Sindrome Kabuki [www.sindromekabuki.it](http://www.sindromekabuki.it) che riunisce i pazienti affetti da questa malattia genetica rara e le loro famiglie.

### **Bibliografia**

- Wang YR, Xu NX, Wang J, Wang XM. Kabuki syndrome: review of the clinical features, diagnosis and epigenetic mechanisms. *World J Pediatr.* 2019; 15:528-535.
- Selicorni A, Zampino G, Memo L, Scarano G. Sindromi malformative: una guida per il pediatra. 2017. Pacini Editore Medicina.
- Boniel S, Szymańska K, Śmigiel R, Szczałuba K. Kabuki Syndrome - Clinical Review with Molecular Aspects. *Genes (Basel).* 2021; 12(4):468.
- Adam MP, Banka D, Bjornsson HT, et al. Kabuki syndrome: international consensus diagnostic criteria. *J Med Genet.* 2019; 56(2):89-95.



## Distrofia muscolare di Duchenne: nuovi standard di cura e prospettive terapeutiche

La distrofia muscolare di Duchenne (DMD) è la più frequente distrofia muscolare in età pediatrica, con un'incidenza annuale di 1/5000 maschi nati vivi ed una prevalenza stimata di 8-29/100000 maschi. (1) Circa il 60-70% di mutazioni nel gene DMD sono delezioni, il 5-15% duplicazioni, e il 20% sono piccole mutazioni.

I ragazzi affetti da DMD tipicamente sviluppano i sintomi della malattia dopo il primo anno di vita, spesso in seguito ad un lieve ritardo nell'acquisizione della deambulazione. I primi sintomi sono rappresentati da cadute frequenti, incapacità di correre, salire le scale e difficoltà nell'alzarsi da terra, con necessità di fare forza con le braccia poggiandole sulle ginocchia (manovra di Gowers). È comune, inoltre, un ritardo nell'acquisizione del linguaggio (50%) e nel 30% dei pazienti sono presenti comorbidità, quali disabilità intellettiva, disturbo di spettro autistico e deficit di attenzione.

### Criteri diagnostici

Una diagnosi di DMD dovrebbe essere sospettata in bambini, soprattutto prima dei 5 anni, che hanno un ritardo psicomotorio, debolezza, ipertrofia dei polpacci e difficoltà ad alzarsi da terra senza appoggiarsi (segno di Gowers). Altri segni di ritardo, come ritardo del linguaggio sono anche frequenti. L'esame delle CK sieriche è spesso dirimente e spesso la diagnosi viene effettuata per riscontro casuale di elevate CK e/o transaminasi, osservate durante prelievi eseguiti per altri motivi intercorrenti. Livelli elevati di CK sono importanti per sospettare la diagnosi di DMD ma non sono specifici ed è importante che la diagnosi venga sempre effettuata tramite test genetico. Il test più comunemente usato è MLPA che consente di identificare delezioni

e duplicazioni presenti in oltre il 70 % dei pazienti. Se MLPA, o array CGH che viene usato sempre più frequentemente, non identificano la mutazione, è necessario completare l'esame usando Sanger sequencing con sequenziamento dei 79 esoni e delle regioni introniche alla ricerca di mutazioni puntiformi o altre piccole mutazioni. La biopsia muscolare, in passato esame principe per la diagnosi di DMD, è ormai per lo più indicata nei casi di fenotipi discordanti con la mutazione o di mutazioni compatibili con fenotipi variabili.

Il coinvolgimento distrofico del muscolo resta relativamente stabile fino ai 7 anni circa, quando la progressione diventa più rapida. Classicamente la perdita della deambulazione autonoma avviene entro i 12 anni (media di 9.5 anni); in seguito possono insorgere scoliosi, progressiva perdita della funzionalità degli arti superiori, insufficienza respiratoria e cardiomiopatia dilatativa. Queste complicanze portano ad un'età media di sopravvivenza che si attesta intorno alla tarda adolescenza.

Con la recente revisione degli standard di cura, e soprattutto il largo utilizzo dei corticosteroidi (2) attualmente la deambulazione è conservata fino all'età media di 13-14 anni. Studi recenti suggeriscono che pazienti trattati con un regime quotidiano di corticosteroidi hanno una perdita della deambulazione più tardiva rispetto a quelli con regime intermittente (3).

CK sieriche e/o transaminasi elevate sono importanti per sospettare la DMD, ma la diagnosi necessita di conferma attraverso test genetico

### La combinazione di valutazioni funzionali e di imaging è utile nell'identificazione dei differenti pattern di progressione della DMD

Parallelamente grazie alla revisione degli standard di cura con l'implementazione del trattamento multidisciplinare e in particolare degli aspetti cardiologici e respiratori, l'età media di sopravvivenza si è spostata alla fine della seconda decade di vita. Lo scompenso cardiaco dovuto alla progressiva cardiomiopatia dilatativa è, al momento, la principale causa di morte. Da anni sono stati utilizzati in maniera profilattica inibitori dell'enzima di conversione dell'angiotensina (ACE-inibitori) e/o beta-bloccanti per il trattamento precoce della cardiomiopatia dilatativa nei pazienti DMD, generalmente dopo i 10 anni di età o alla comparsa dei primi segni di ridotta funzionalità. (4) Non vi è ancora un consenso sull'utilizzo di trattamenti farmacologici ai fini di profilassi cardiaca in pazienti di età inferiore ai 10 anni; tale approccio è al momento supportato da studi condotti su coorti ristrette, (5) mentre sono in corso studi randomizzati su popolazioni più estese (EudraCT 2007-005932-10). Recenti studi riportano benefici dall'utilizzo aggiuntivo dell'eplerenone, un anti-mineralcorticoide della famiglia dello spironolattone. Parallelamente a questi aspetti, sono state anche implementate nuove raccomandazioni su diversi aspetti con particolare attenzione agli aspetti endocrinologici e nutrizionali ed alla gestione dei fatti acuti, sottolineando l'importanza di una medicina anticipatoria.

Nelle ultime due decadi particolare attenzione è stata dedicata al coinvolgimento cerebrale che, al contrario della degenerazione dei muscoli scheletrici e del cuore, non sembra essere progressivo nella DMD. Circa un terzo dei pazienti presenta disabilità intellettiva e il quoziente intellettivo nei ragazzi DMD è in media una deviazione standard al di sotto dei dati normativi età specifici. Negli ultimi anni si è prestata particolare attenzione alla comorbidità con altri aspetti di interessamento del SNC con evidenza di altri disordini del neurosviluppo come ADHD e disturbo dello spettro autistico ed una alta

percentuale di disturbi psichiatrici quali ansia e altri disturbi internalizzanti. L'interessamento cerebrale può essere parzialmente ascrivibile alla presenza di diverse isoforme della distrofina in tale sede, la cui diversa espressione è determinata dal sito della mutazione del gene DMD.

Con l'avvento dei trial clinici si è resa manifesta la necessità di validazione delle misure di outcome e di dati provenienti da studi longitudinali di storia naturale. Il test del cammino dei sei minuti (6MWT) è stato utilizzato come misura primaria di outcome in molti trial clinici; inoltre, sono state largamente utilizzate anche scale funzionali malattia-specifiche, quali la North Star Ambulatory Assessment (NSAA) o la Performance of Upper Limb (PUL). Studi di storia naturale hanno mostrato un'ampia variabilità nella progressione della DMD, anche entro 12 mesi, e che l'andamento di malattia non è lineare (6,7). I differenti pattern di progressione di malattia possono essere identificati grazie alla combinazione di valutazioni funzionali (es. 6MWT con test funzionali a tempo) e di imaging (Risonanza Magnetica).

### Approcci terapeutici sperimentali

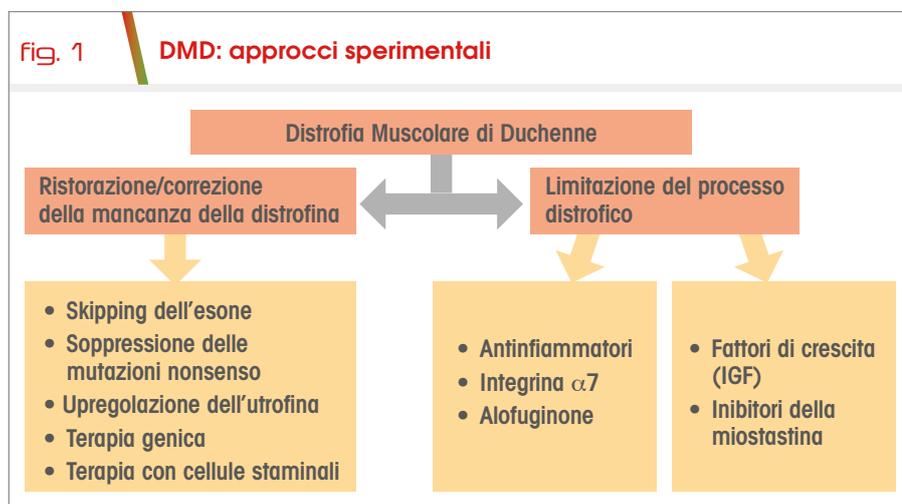
Dal punto di vista terapeutico, la scorsa decade ha visto un aumento esponenziale degli approcci sperimentali per la DMD, con l'approvazione di nuovi farmaci sia negli Stati Uniti che in Europa. Attualmente ci sono più di 20 trial clinici in corso per la distrofia muscolare di Duchenne, dalla fase 1 a studi più avanzati.

Gli approcci utilizzati si basano sul miglioramento dell'integrità strutturale delle fibre muscolari o sul ripristino della produzione di distrofina, oppure sono mirati al trattamento delle conseguenze della carenza di distrofina – ad esempio i processi infiammatori, la fibrosi, la rigenerazione muscolare e la massa muscolare (Fig.1).

Nell'ambito delle strategie utilizzate per ripristinare l'espressione della distrofina nel sarcolemma, si annovera l'utilizzo di piccole molecole o oligonucleotidi antisense, ed approcci di terapia genica con virus adenoassociati (AAV).

Un altro approccio terapeutico è indirizzato alle mutazioni nonsense. Ataluren, una piccola molecola assunta per via orale, consente al ribosoma la rilettura di mutazioni nonsense e ripristina parzial-

**Fig. 1 DMD: approcci sperimentali**



### Oligonucleotidi antisenso e terapia genica con AAV sono impiegati per ripristinare l'espressione della distrofina

mente la produzione di distrofina. Due studi randomizzati, in doppio-cieco, placebo-controllo hanno mostrato un trend di efficacia terapeutica misurata attraverso il 6MWT, sebbene entrambi gli studi non abbiano raggiunto l'endpoint primario delle 48 settimane. Il disegno dello studio potrebbe avere avuto un ruolo in tale risultato, dato che entrambi gli studi hanno reclutato un alto numero di ragazzi con DMD in una fase di stabilità di malattia, che potrebbe aver ridotto la possibilità di apprezzare l'efficacia del trattamento. Infatti, quando si considerano solo i ragazzi che stanno perdendo la deambulazione (endpoint specifico degli studi di fase 3), si è documentata una differenza statisticamente significativa tra il gruppo dei bambini trattati e il gruppo placebo (8). Sulla base di questi risultati e del buon profilo di tollerabilità, l'Agenzia Europea del Farmaco (EMA) ha garantito un'approvazione condizionale in attesa che vengano condotti ulteriori trial. Una strategia di trattamento alternativa per le delezioni out-of-frame è rappresentata dagli oligonucleotidi antisenso. Tali molecole devono essere somministrate sistematicamente ogni settimana, per consentire la manipolazione del processo di splicing del pre-mRNA nei pazienti eleggibili e per

generare un messaggio in-frame rimuovendo un esone adiacente alla delezione breakpoint (es. frame restoring exon skipping). Questo approccio è mutazione specifico e facilitato dalla clusterizzazione delle delezioni in hotspot specifici: lo skipping dell'esone 51, per esempio, è applicabile a circa il 13% di tutti i ragazzi con delezioni. Nei trial della DMD sono stati utilizzati due tipi differen-

ti di varianti chimiche di oligonucleotidi antisenso, il morpholino e il 2'OMe. Entrambi determinano il ripristino della produzione di distrofina quando somministrati in singola iniezione intramuscolo nei ragazzi con DMD. In due successivi studi di fase 2, l'oligonucleotide antisenso 2'OMe, drisapersen, ha raggiunto l'endpoint clinico. Tuttavia, in un più ampio studio di fase 3 non ha mostrato un beneficio clinico. I criteri di inclusione potrebbero aver avuto un ruolo; una recente analisi post-hoc ha suggerito un miglioramento nel 6MWT in favore di drisapersen nei bambini con declino moderato, rispetto ai pazienti che ricevevano placebo. Nondimeno, la scarsa efficacia clinica unita ad un profilo di tollerabilità sfavorevole ha portato ad abbandonare lo sviluppo del 2'OMe per la DMD.

In uno studio di fase 2, l'oligonucleotide antisenso morpholino disegnato per lo skipping dell'esone 51 (eteplirsen), induce il ripristino della distrofina quando somministrato in infusione endovenosa. Studi successivi hanno confermato la produzione di distrofina in molti dei pazienti trattati, e una differenza basata sul 6MWT nel decorso clinico tra i bambini trattati e gli studi di storia naturale. (9) Questi dati hanno portato la Food and Drug Administration (FDA) ad approvare eteplirsen in maniera condizionale negli Stati Uniti nonostante le criticità dovute alla ristretta popolazione di pazienti trattati, la modesta quantità di distrofina prodotta, (9) e l'assenza di un gruppo placebo. Recentemente sono stati pubblicati ulteriori dati a lungo termine (5 anni) sulla

tab. 1 DMD: trial clinici in corso

Empty Cell	Meccanismo di azione	Sponsor
<b>Oligonucleotidi antisenso</b>		
Eteplirsen	Antisenso morpholino (skipping dell'esone 51)	Sarepta
SRP-4045	Antisenso morpholino (skipping dell'esone 45)	Sarepta
SRP-4053	Antisenso morpholino (skipping dell'esone 53)	Sarepta
DS-5141b	Antisenso 2 ENA (skipping dell'esone 45)	Daiichi Sankyo
NS-065/NCNP-01	Antisenso morpholino (skipping dell'esone 51)	NS Pharma
SRP-5051	Peptide coniugato morpholino antisenso	Sarepta
<b>Terapia genica</b>		
rAAVrh74.MHCK7	Terapia genica AAV9	Nationwide Children's Hospital
SGT-001	Terapia genica AAV9	Solid Bioscience
PF-06939926	Terapia genica AAV9	Pfizer
<b>Rilettura di mutazioni nonsenso</b>		
Ataluren	Strategia di rilettura di mutazioni non-senso	PTC Therapeutics
NPC-14 arbekacin sulphate	Strategia di rilettura di mutazioni non-senso	Kobe University
<b>Up-regulation della utrofina</b>		
C1100 ezutromid	Upregulation della utrofina	Summit
<b>Inibizione della miostatina</b>		
BMS-986089	Blocco del segnale della miostatina	Hoffmann-La Roche
PF-06252616	Blocco del segnale della miostatina	Pfizer
<b>Corticosteroidi</b>		
Prednisone vs deflazacort	Corticosteroide	University of Rochester
Deflazacort	Corticosteroide	PTC Therapeutics
Vamorolone	Steroide dissociativo	ReveraGen BioPharma
<b>Anti-infiammatori</b>		
Edasalonexent	Inibizione della forma attiva di NF-κB	Catabasis Pharmaceuticals
Givinostat	Inibitore dell'istone deacetilasi	Italfarmaco
TAS-205	Inibitore della sintesi della prostaglandina D	Taiho Pharmaceutical
<b>Anti-fibrotici</b>		
Pamrevlumab (FG-3019)	MAB del fattore di crescita del tessuto connettivo	FibroGen
<b>Riduzione del danno muscolare</b>		
Epicatechina	Antiossidante	Cardero Therapeutics
Tamoxifen	Riduzione del danno muscolare	University Hospital, Basel
Idebenone	Riduzione del danno mitocondriale	Santhera
Sunphenon epigallocatechin-gallato	Protezione del danno muscolare	Charité University
Rimeporide	Scambiatore sodio/protoni di tipo 1	Esperare
<b>Miglioramento della funzione mitocondriale</b>		
Idebenone	Aumento della funzione mitocondriale	Santhera
<b>Protezione cardiaca</b>		
Spirolattone vs eplerenone	Conservazione funzione cardiopolmonare	Ohio State University
Epicatechina	Conservazione della funzione cardiaca	Cardero Therapeutics
Nebivolol	β bloccante	Assistance Publique-Hôpitaux de Paris

AAV= virus adeno-associato. MAB=anticorpo monoclonale. ClinicalTrials.gov.

Inoltre, sono in corso studi di fase 1 sugli oligonucleotidi antisenso di nuova generazione: un peptide coniugato oligonucleotide antisenso morpholino per migliorare la specificità per il tessuto muscolare; una nuova variante stereochimica del 2'OMe, che dovrebbe determinarne una maggiore efficacia, consentendone un minor dosaggio e minori eventi avversi.

La terapia genica con vettore adenovirale (AAV) è un'altra opzione terapeutica per la distrofia muscolare di Duchenne. La grandezza del gene DMD non consente di includere l'intero cDNA nei vettori AAV. Comunque, sono state sviluppate versioni considerevolmente ridotte di microdistrofina che possono essere accomodate nei vettori AAV. Dal momento che l'arrivo attraverso il vettore virale al muscolo è associato ad una risposta immunitaria verso l'AAV che preclude la possibilità di ripetere la somministrazione con lo stesso sierotipo, è essenziale sviluppare strategie efficienti e con una prospettiva realistica di produrre un beneficio terapeutico per i pazienti, al fine di ridurre la necessità di ripetere il trattamento.

preservazione della funzione respiratoria nei ragazzi con DMD. Attualmente sono in corso altri studi che hanno come bersaglio l'esone 51, 45 ed il 53.

Recenti studi preclinici hanno dimostrato il potenziale di AAV8 e AAV9 di raggiungere il tessuto muscolare, con un miglioramento dal punto di vista

sia istologico, che clinico (10). Molti gruppi accademici ed industriali hanno intrapreso trial clinici di fase 1 in cui dosi crescenti di AAV9 e AAVhr74 vengono somministrati sistematicamente in ragazzi con DMD.

Numerosi trial clinici di fase 1-3 sono in corso per valutare la tollerabilità e l'efficacia di:

- targeting specifico della via infiammatoria del NF-κB, che mira a mantenere l'efficacia corticosteroidea, riducendone gli eventi avversi cronici;
- down-regulation della via della miostatina, che nei modelli animali induce un'aumentata rigenerazione ed aumento della massa muscolare;
- composti con un effetto sulla fibrosi e la rigenerazione muscolare;
- incrementi delle risorse bioenergetiche mitocondriali (Tab. 1).

L'insieme dei nuovi standard di cura e le nuove prospettive terapeutiche rendono il campo della distrofia muscolare di Duchenne estremamente interessante. Nonostante nessuno dei tentativi terapeutici e di standard di cura finora disponibile sia riuscito a sovvertire completamente l'andamento progressivo della malattia, vi è evidenza di come diverse componenti, dall'introduzione delle modalità di ventilazione non invasiva alla profilassi cardiologica, dall'uso dei corticosteroidi ai monitoraggi nutrizionali, abbiano significativamente allungato la sopravvivenza e posticipato o in alcuni casi annullato la comparsa di complicanze della malattia.

## Recenti studi preclinici hanno dimostrato il potenziale di AAV8 e AAV9 di raggiungere il tessuto muscolare con miglioramenti istologici e clinici

Un esempio classico è legato alla scoliosi. In passato, quando i bambini perdevano la deambulazione autonoma ad un'età media di 8-9 anni, tutti, invariabilmente, trovandosi in carrozzina al momento dello scatto puberale, sviluppavano una scoliosi grave che veniva sempre trattata chirurgicamente. Il posticiparsi dell'età in cui viene persa la deambulazione autonoma ha ridotto notevolmente il rischio di una scoliosi grave e al momento la chirurgia vertebrale viene eseguita in pochissimi casi. L'arrivo della ventilazione non invasiva ha fatto ridurre drasticamente il numero di morti per cause respiratorie nella seconda decade ed al momento la causa più frequente di mortalità è legata alla componente cardiaca, nella decade successiva. L'arrivo di nuovi farmaci come ataluren, disponibile in Italia ed in Europa, sembra determinare un ulteriore rallentamento della progressione della malattia. I dati preliminari delle nuove terapie, come la terapia genica, sembrano indicare un ulteriore trend di stabilità che, se confermato dal follow-up a lungo termine, potrebbe significare una nuova modifica della storia naturale della malattia.

### Bibliografia

1. Norwood FL, Harling C, Chinnery PF, et al. Prevalence of genetic muscle disease in northern England: in-depth analysis of a muscle clinic population. *Brain*. 2009;132(Pt11):3175-86.
2. Birnkrant DJ, Bushby K, Bann CM, et al. Diagnosis and management of Duchenne muscular dystrophy, part 1: diagnosis, and neuro-muscular, rehabilitation, endocrine, and gastrointestinal and nutritional management. *Lancet Neurol*. 2018;17(3):251-267.
3. Guglieri M, Bushby K, McDermott MP, et al. Effect of Different Corticosteroid Dosing Regimens on Clinical Outcomes in Boys With Duchenne Muscular Dystrophy: A Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2022;327(15):1456-1468.
4. Raman SV, Hor KN, Mazur W, et al. Eplerenone for early cardiomyopathy in Duchenne muscular dystrophy: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet Neurol*. 2015;14(2):153-61.
5. Duboc D, Meune C, Pierre B, et al. Perindopril preventive treatment on mortality in Duchenne muscular dystrophy: 10 years' follow-up. *Am Heart J*. 2007;154(3):596-602.
6. Henricson E, Abresch R, Han JJ, et al. The 6-Minute Walk Test and person-reported outcomes in boys with Duchenne muscular dystrophy and typically developing controls: longitudinal comparisons and clinically-meaningful changes over one year. *PLoS Curr*. 2013;5:eurrents.md.9e17658b007eb79fcd6f723089f79e06.
7. Pane M, Mazzone ES, Sivo S, et al. Long term natural history data in ambulant boys with Duchenne muscular dystrophy: 36-month changes. *PLoS One*. 2014;9(10):e108205.
8. Bushby K, Finkel R, Wong B, et al. Ataluren treatment of patients with nonsense mutation dystrophinopathy. *Muscle Nerve*. 2014;50(4):477-87.
9. Mendell JR, Goemans N, Lowes LP, et al. Longitudinal effect of eteplisen versus historical control on ambulation in Duchenne muscular dystrophy. *Ann Neurol*. 2016;79(2): 257-71.
10. Chamberlain JR, Chamberlain JS. Progress toward Gene Therapy for Duchenne Muscular Dystrophy. *Mol Ther*. 2017;25(5):1125-31.



**At Orphalan, we strive to develop rare disease treatments to improve patients' lives.**

We believe that all patients across the world who are suffering with rare diseases should have access to innovative treatment that improves their care and positively impacts on their and their family's lives.

We provide support to patients using a global network of experts, listening to patients and putting them first to provide treatments and services that work for them.

**Follow us on LinkedIn:** @Orphalan  
**Email:** [info@orphalan.com](mailto:info@orphalan.com)  
**Or visit our website at:** [www.orphalan.com](http://www.orphalan.com)

 **Orphalan** | Innovation  
for Orphan  
Diseases

EU-ORPH\_CORP\_001 February 2022

# Le terapie innovative nel trattamento della fibrosi cistica

La fibrosi cistica (FC) è la malattia genetica grave più diffusa in Italia (6.000 individui) con un'incidenza, come riportato dall'Osservatorio delle Malattie Rare (OMaR), di 1 caso ogni 2.500-2.700. È una malattia monogenica autosomica recessiva causata dalla mutazione o dalla mancata sintesi del gene CFTR (Cystic Fibrosis Transmembrane Regulator): si stima che in Italia ci sia un portatore sano del gene ogni 30 persone circa, cioè 2 milioni di persone. Il gene CFTR alterato, del quale ad oggi sono state identificate 2200 mutazioni, provoca un addensamento delle secrezioni tale da ostacolare il flusso dei liquidi in numerosi organi come il polmone e il pancreas. La risultante persistenza dell'infezione e infiammazione polmonare, che determina il deterioramento progressivo del tessuto polmonare, è la maggior causa di morbilità nei pazienti affetti da FC.

## Terapie innovative

Lo scenario relativo al trattamento farmacologico di questa patologia ha subito un'importante sterzata grazie all'utilizzo della terapia personalizzata, modello che ha permesso di sintetizzare nuove molecole in grado di correggere direttamente la funzionalità della proteina CFTR difettosa: i modulatori della proteina CFTR. Il cloro sudorale, gold standard diagnostico per la malattia, è stato utilizzato come biomarcatore negli studi di fase 3 relativi a questi nuovi farmaci: la sua riduzione più o meno marcata indica un effetto diretto sulla proteina CFTR.

Fino a luglio 2021 erano 2 i farmaci modulatori del gene CFTR autorizzati in commercio:

- ivacaftor (potenziatore) efficace nei pazienti con mutazioni cosiddette di gating, ovvero mutazioni che producono una proteina CFTR



Guarda la videopillola  
"Le terapie innovative nel trattamento della fibrosi cistica"

Inquadra il QR code con la fotocamera del tuo smartphone per approfondire l'argomento



capace di raggiungere la superficie delle cellule ma non funzionante. In Italia, solo il 2,5% dei pazienti è portatore di mutazione di gating ed utilizza il farmaco una volta compiuta l'età di 2 anni;

- lumacaftor/ivacaftor (correttore/potenziatore) indicato nei pazienti con 2 mutazioni F508del. Questo secondo modulatore aiuta la proteina a raggiungere la superficie delle cellule epiteliali, a formare il canale del cloro e a renderlo funzionante.

Con la determina del 1° luglio 2021 (GU n° 159 del 5 luglio 2021) l'AIFA ha sancito la rimborsabilità (classe A-PHT) anche delle seguenti specialità medicinali:

- tezacaftor/ivacaftor (2 potenziatori) in associazione a ivacaftor: associazione simile alla precedente con efficacia simile ma con maggiore tollerabilità. Farmaco indicato in pazienti con doppia mutazione F508del o mutazione F508del associata ad altre ulteriori 26 mutazioni (residual function) che consentono una parziale funzionalità residua della proteina CFTR;
- ivacaftor/elexacaftor/tezacaftor (3 potenziato-

Il modello della terapia personalizzata ha permesso la sintesi di nuove molecole in grado di correggere la funzionalità della proteina CFTR

### Gli effetti rilevati sui pazienti in trattamento rivelano significativi miglioramenti nei sintomi e nella qualità di vita

ri) in associazione a ivacaftor: associazione incisa sul difetto sia di apertura del canale, sia di conformazione della proteina e trasporto verso la membrana apicale. Indicato per la doppia mutazione F508del e gli eterozigoti per F508del e una mutazione a funzione minima sul secondo allele, in seguito alla recentissima Determina n. 248/2022 (GU Serie Generale n.74 del 29-03-2022), l'associazione di questi farmaci è indicata per pazienti con un'età uguale o superiore ai 12 anni. Ciò riguarda circa 1750 persone, pari al 31,9%.

Il CHMP dell'Ema ha da poco espresso parere positivo per l'estensione d'indicazione di ivacaftor/elexacaftor/tezacaftor per il trattamento dei pazienti di età compresa tra 6 e 11 anni, rendendolo quindi a breve accessibile ad altri 500 pazienti. Attualmente la somministrazione dei modulatori della proteina CFTR riguarda in Italia circa 3.800 persone, pari al 69,9% della popolazione con FC. Gli effetti ad oggi rilevati sui pazienti in trattamento con questi farmaci rivelano miglioramenti sia nei sintomi sia nella qualità di vita: molti pazienti hanno infatti dichiarato come avessero fino ad ora "vissuto nella speranza che questo giorno sarebbe arrivato". Per molti addirittura l'impatto positivo di queste terapie ha superato le loro aspettative,

portando un aumento della funzionalità polmonare, maggiori livelli di energia e aumento di peso. Per molti pazienti questi benefici non solo sono stati immediati ma sono stati anche descritti come salvavita portando anche un diretto impatto sul benessere psicologico: "Mi sento una persona completamente diversa, la FC non mi viene quasi mai in mente, non tossisco, la mia mente è lucida".

### Costi della terapia

Solo ivacaftor/elexacaftor/tezacaftor in associazione a ivacaftor è stata inserita nell'elenco dei "farmaci innovativi" in quanto secondo i criteri di innovatività, il bisogno terapeutico e il valore terapeutico aggiunto sono stati valutati importanti. Il costo attuale della terapia risulta quindi ad oggi e fino al 05/07/2024 totalmente a carico del SSN tramite l'accesso al Fondo Unico AIFA per i farmaci innovativi. Dopo tale scadenza il suo costo ex-factory sarà pari a 244.000 € anno/paziente. Il costo di lumacaftor/ivacaftor e ivacaftor è invece rispettivamente di 153.500 € e 171.600 € anno/paziente.

### Conclusioni

Nonostante gli alti costi diretti relativi alla terapia farmacologica, la scoperta di queste nuove e rivoluzionarie molecole, associate a screening neonatale sempre più precoce, permette allo stesso tempo una forte diminuzione dei costi indiretti, sociali e intangibili, un netto miglioramento della qualità di vita dei pazienti e un conseguente aumento della loro aspettativa di vita.

### Bibliografia

- <https://www.orpha.net>
- <https://www.ospedalebambinogesu.it/fibrosi-cistica-la-terapia-personalizzata-89711>
- <https://www.fibrosicistica.it/fibrosi-cistica>
- [https://www.registraitalianofibrosicistica.it/documenti/servizi/suppl\\_rifc2021\\_full.pdf](https://www.registraitalianofibrosicistica.it/documenti/servizi/suppl_rifc2021_full.pdf)
- <https://www.osservatoriomalattierare.it/malattie-rare/fibrosi-cistica>
- Keyte R, Kauser S, Mantzios M, Egan H. The psychological implications and health risks of cystic fibrosis pre- and post- CFTR modulator therapy. *Chronic Illn.* 2022 May 3;17423953221099042. doi: 10.1177/17423953221099042. Online ahead of print.



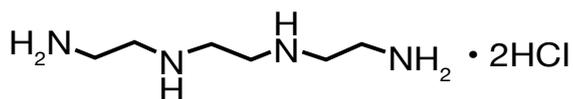
## Le ragioni farmacologiche e farmaco-tecnologiche delle differenze tra farmaci: il caso della trientina

La malattia di Wilson è una malattia rara ereditaria monogenica recessiva dovuta a mutazione del gene che codifica per la proteina ATP7B responsabile del trasporto e dell'eliminazione del rame e quindi dell'omeostasi di questo elemento nell'organismo (1). Il disturbo provoca accumulo di rame nel fegato e in altri tessuti quali cervello, reni, cornea.

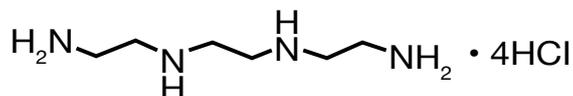
La malattia di Wilson, se non trattata, ha esito fatale, ma per il suo trattamento sono disponibili farmaci efficaci, in grado di arrestare la progressione della malattia in più dell'80% dei pazienti. Il trattamento deve essere proseguito tutta la vita e, pertanto, l'aderenza alla terapia è cruciale nel determinare la prognosi della malattia (2). Trientina (Triethylenetetramine, TETA) è un agente chelante del rame il cui meccanismo d'azione principale è l'eliminazione del rame assorbito dall'organismo attraverso la formazione di un complesso stabile successivamente eliminato mediante escrezione urinaria.

Oggi in Italia sono disponibili due forme saline di trientina indicate per il trattamento della malattia di Wilson in pazienti  $\geq 5$  anni intolleranti alla D-Penicillamina (DPA):

- N'-(2-(2-amminoetilammino)etil)etan-1,2-diammina (trientina) -sale dicloridrato (TETA2HCl) con due gruppi amminici reattivi



- nuovo sale tetracloridrato (TETA4HCl) senza gruppi amminici reattivi.



Questa differenza strutturale porta a differenze significative di stabilità e biodisponibilità con un potenziale impatto sulla compliance del paziente.

La diversa salificazione di TETA non comporta una differente efficacia e sicurezza che si basa sull'effetto dello stesso principio attivo, TETA, ma una diversa disponibilità sistemica che conferisce un profilo farmacologico particolarmente vantaggioso, sia in termini posologici sia terapeutici per la formulazione TETA4HCl.

### Proprietà farmacocinetiche

Nei pazienti con malattia di Wilson il farmaco è caratterizzato da un assorbimento lento e variabile dopo somministrazione orale. Pochi sono i dati sulla distribuzione che risulta di circa 600 litri e sul modesto legame alle proteine plasmatiche. TETA viene metabolizzata attraverso acetilazione in due metaboliti principali, N(1)-acetil trietilenetetramina (MAT) ed N(1), N(10)-diacetil trietilenetetramina (DAT). Il MAT può anche partecipare all'attività clinica. TETA e i suoi metaboliti vengono rapidamente escreti nelle urine. La farmacocinetica risulta simile tra i volontari sani e i pazienti affetti da malattia di Wilson sia adulti sia in età pediatrica (3).

Lo studio Triumph (4) ha confrontato i profili farmacocinetici di TETA 4HCl compresse vs TETA2HCl capsule in 23 volontari di entrambi i sessi che hanno ricevuto la stessa dose equivalente (600 mg) di TETA

La differenza strutturale tra le due forme saline di TETA è causa di un potenziale impatto sulla compliance del paziente

Dallo studio Triumph sono emersi la superiore biodisponibilità di TETA4HCl rispetto a TETA2HCl e i conseguenti vantaggi in termini di benefici clinici

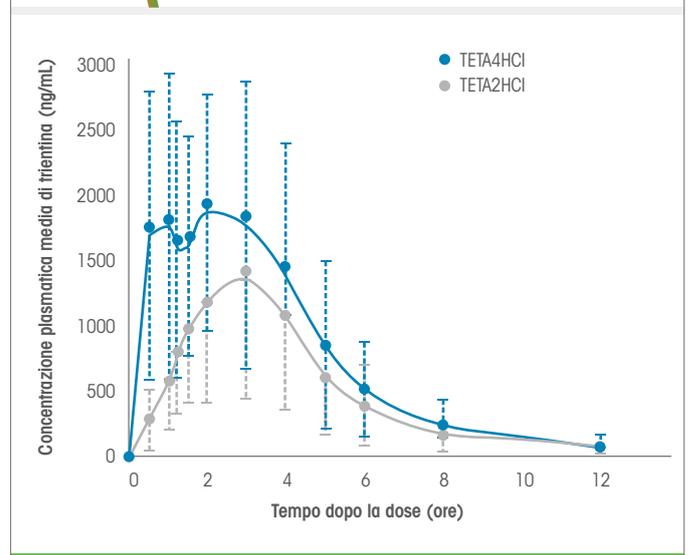
(Fig. 1). TETA4HCl ha dimostrato una biodisponibilità superiore del 60% con fattore di conversione pari a 0,6. Ne consegue la possibilità di somministrare una quantità di trientina base inferiore per ottenere lo stesso effetto farmacologico che nella pratica consente un dosaggio di TETA4HCl compresse inferiore rispetto a TETA2HCl capsule. È importante sottolineare che tutti i parametri farmacocinetici (Tmax, Cmax, AUC) che si riferiscono all'assorbimento e all'esposizione sistemica del farmaco risultano significativamente diversi per le due forme farmaceutiche di trientina salificata (Tab. 1).

In particolare, si apprezza una esposizione al farmaco che risulta del 73% e del 75% del valore di Cmax per TETA4HCl e del 21% e del 44% per TETA2HCl a 30 e 60 minuti, rispettivamente, dalla somministrazione.

Questa caratteristica risulta particolarmente vantaggiosa sia per l'eventuale assunzione di cibo sia per la salvaguardia del paziente. Al contrario, la fase di eliminazione che interessa l'iter del principio attivo presente nel torrente circolatorio risulta simile (T1/2 di eliminazione) a conferma che alla base del diverso profilo farmacologico sono la diversa forma farmaceutica e la differente salificazione di trientina. Questo studio permette di giungere alle seguenti conclusioni:

1. la non bioequivalenza delle due forme farmaceutiche e la non sostituibilità terapeutica (art. 10, comma 5 DLvo n. 219/06);
2. la non equivalenza terapeutica ([https://www.aifa.gov.it/documents/20142/0/Determina\\_818-2018\\_equivalenza-terapeutica.pdf](https://www.aifa.gov.it/documents/20142/0/Determina_818-2018_equivalenza-terapeutica.pdf));
3. la diversa posologia per ottenere lo stesso beneficio clinico.

fig. 1 Confronto del profilo farmacocinetico di TETA4HCl e TETA2HCl



### Proprietà farmacodinamiche

In letteratura sono riportati i dati di una relazione lineare tra i dosaggi orali di trientina sia con gli effetti farmacocinetici sia con gli effetti farmacodinamici (escrezione urinaria di rame) (5).

La relazione lineare si conferma come atteso anche con la forma TETA4HCl (studio Triumph2) (6) ad evidenziare l'importanza della correlazione tra esposizione sistemica di TETA ed effetto farmacologico.

tab. 1 Confronto dei parametri farmacocinetici di TETA\*

Parametri	Test n=23 TETA4HCl Media aritmetica ± SD (%CV)	Reference n=23 TETA2HCl Media aritmetica ± SD (%CV)
<b>Trientina</b>		
Cmax, ng/mL	2340 ± 1170 (50.0)	1490 ± 864 (58)
Tmax, h	2.00 (0.50 - 4.00)	3.00 (1.25 - 6.02)
AUC0-t, h•ng/mL	10100 ± 5740 (57.0)	6600 ± 3870 (58.6)
AUC0-inf, h•ng/mL	10200 ± 5810 (56.7)	6790 ± 3950 (58.1)
λz, 1/h	0.0590 ± 0.0952(161.3)	0.0558 ± 0.0681(122.1)
t1/2, h	19.9 ± 8.70 (43.7)	23.2 ± 20.8 (89.9)

\*Confronto dei parametri farmacocinetici di TETA dopo somministrazione di TETA2HCl (900 mg equivalenti a 600 mg di TETA) e TETA4HCl (1200 mg equivalenti a 600 mg di TETA) in volontari sani

## La possibilità di conservare TETA4HCl a temperatura ambiente è un altro vantaggio di questa formulazione con un potenziale impatto favorevole sulla aderenza terapeutica

### Proprietà farmaco-tecnologiche

La correlazione tra concentrazioni plasmatiche ed effetto farmacodinamico di TETA sottolinea l'importanza della prestazione della forma farmaceutica nel rilasciare il principio attivo a cui segue un processo di solubilizzazione che ne permette l'assorbimento. Ne consegue che diversi profili di concentrazione plasmatica-tempo possano determinare una diversa risposta farmacologica.

La diversa velocità di solubilizzazione osservata con i test di dissoluzione tra le capsule contenenti TETA2HCl e le compresse contenenti TETA4HCl documenta una velocità di dissoluzione che risulta 8 volte superiore per la formulazione contenente 4HCl. L'aumentata solubilizzazione si traduce in un più rapido assorbimento, un'aumentata esposizione sistemica ed importanti vantaggi posologici per la formulazione contenente TETA4HCl.

Lo studio clinico Lariboisiere (6), studio di coorte retrospettivo su pazienti trattati con TETA4HCl o TETA2HCl documenta che TETA presente nelle due diverse forme salificate (2HCl vs 4HCl) non differisce significativamente in termini di efficacia e sicurezza. Tuttavia, grazie al favorevole profilo farmaco-tecnologico e farmacologico, la forma 4HCl permet-

te di impiegare dosaggi inferiori per ottenere la stessa efficacia clinica ad evidenziare i vantaggi non solo posologici ma anche la diversa bioequivalenza e la non equivalenza terapeutica. I recenti risultati dello studio CHELATE (7), studio randomizzato, multicentrico di non inferiorità di TETA4HCl vs DPA confermano il profilo di sicurezza, tollerabilità ed efficacia clinica di TETA4HCl.

### Conservazione e stabilità

Il sale 4HCl è stabile tra 25°C e 40°C per cui TETA4HCl può essere conservato a temperatura ambiente. Questo è sicuramente un vantaggio pratico con potenziale impatto sull'aderenza alla terapia.

### Conclusioni

La diversa formulazione e la diversa salificazione non comportano una differente efficacia e sicurezza che si basano sull'effetto dello stesso principio attivo, la TETA, ma una diversa bioequivalenza e disponibilità sistemica che conferiscono un profilo farmacologico particolarmente vantaggioso, sia in termini posologici sia terapeutici per la formulazione TETA4HCl oltre ad una non equivalenza terapeutica.

Sulla base di queste premesse, si può affermare che la diversa forma farmaceutica e la diversa salificazione conferiscono caratteristiche farmacocinetiche e proprietà chimico-fisiche differenti che non consentono *sic et simpliciter* la sostituzione delle formulazioni di TETA4HCl con TETA2HCl e la stessa equivalenza terapeutica.

### Bibliografia

1. Tanzi RE, Petrukhin K, Chernov I, et al. The Wilson disease gene is a copper transporting ATPase with homology to the Menkes disease gene. *Nat Genet.* 1993; 5(4):344-50.
2. Bruha R, Marecek L, Pospisilova L, et al. Long-term follow-up of Wilson Disease: natural history, treatment, mutation analysis and phenotypic correlation. *Liver Int.* 2011;31(1):83-91.
3. Pfeiffenberger J, Kruse C, Mutch P, et al. The steady state pharmacokinetics of trientine in Wilson disease patients. *Eur J Clin Pharmacol.* 2018;74(6):731-736.
4. Weiss KH, Thompson C, Dogterom P, et al. Comparison of the Pharmacokinetic Profiles of Trientine Tetrahydrochloride and Trientine Dihydrochloride in Healthy Subjects. *Eur J Drug Metab Pharmacokinet.* 2021;46(5):665-675.
5. Cho H-Y, Blum RA, Sunderland T, et al. Pharmacokinetic and pharmacodynamic modeling of a copper-selective chelator (TETA) in healthy adults. *J Clin Pharmacol.* 2009;49(8):916-28.
6. European Medicines Agency. CHMP assessment report. Cuprior. [https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/cuprior-epar-public-assessment-report\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/cuprior-epar-public-assessment-report_en.pdf) (last accessed: May 2021).
7. Morley T. et al. EASL 2021, Poster 2628.



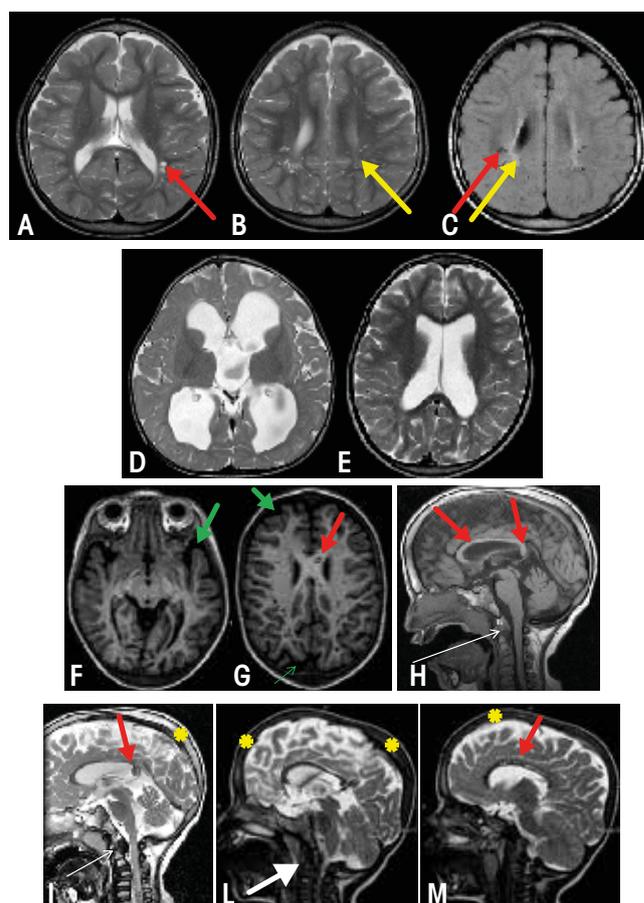
## MPS tipo I: ruolo della risonanza magnetica cerebrale e spinale nella diagnosi e nel follow-up

La Mucopolisaccaridosi (MPS) di tipo I o Sindrome di Hurler, è una malattia genetica da accumulo lisosomiale di glicosaminoglicani a livello di organi, sistema nervoso centrale (SNC) e scheletro (1). Il coinvolgimento cerebrale porta a ritardo/regressione cognitiva, l'anomalo sviluppo osseo coinvolge anche il rachide con deformità e compressione midollare (2). La Risonanza Magnetica (RM) consente di valutare in modo non invasivo tali quadri (3,4,5,6).

A livello cerebrale la RM mostra peculiare conformazione cranica, macrocrania con ispessimento della diploe, platibasia con stenosi del forame magno, dismorfismo del cavo sellare. Inoltre è possibile valutare il trofismo cerebrale, parametro correlato allo sviluppo cognitivo, misurando le dimensioni di sistema ventricolare e spazi subaracnoidei, per lo più ampliati. Peculiare è il riscontro di spazi perivascolari (SPV) ampliati ubiquitari nella sostanza bianca, frequente il coinvolgimento del corpo calloso. La sostanza bianca può presentare alterazioni focali, spesso in corrispondenza degli SPV (Fig. 1).

La Risonanza Magnetica permette la valutazione non invasiva del coinvolgimento patologico negli organi, nel SNC e nello scheletro

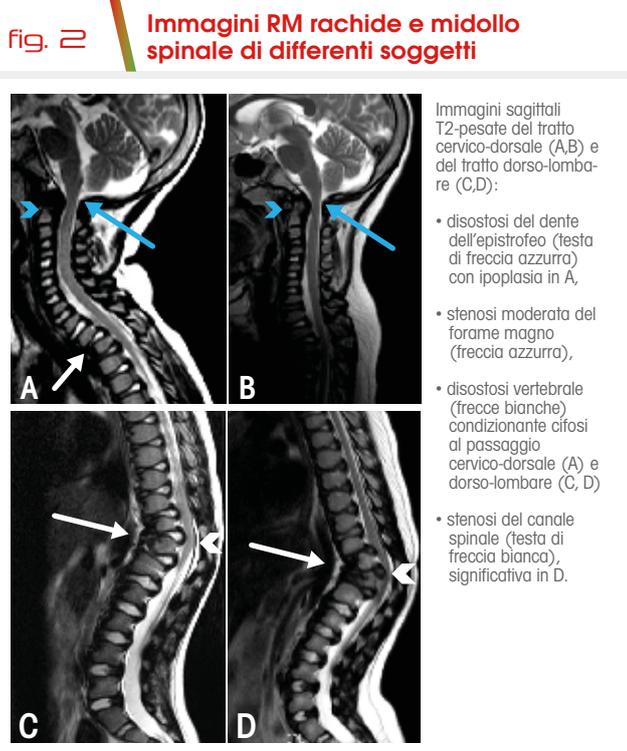
Fig. 1 Immagini RM encefalo di differenti soggetti



Assiali T2-pesate (A,B) e FLAIR (C): riconoscibili alterazioni nella sostanza bianca di tipo iperintenso (freccia gialla) e SPV ampliati a morfologia lineare o simil-cistica caratterizzati da segnale liquorale in tutte le sequenze (freccia rossa); immagini assiali T2-pesate (D,E): aumento delle dimensioni del sistema ventricolare sovratentoriale; immagini assiali T1-pesate (F,G): ampliamento degli spazi subaracnoidei (freccia verde) e SPV ampliati nel corpo calloso (freccia rossa); immagini sagittali T1 (H) e T2-pesate (I-M): tipica conformazione cranica con ampia volta e ispessimento diploico (asterisco giallo), SPV ampliati nel corpo calloso (freccia rossa); ipoplasia del dente dell'epistrophe (freccia bianca)

A livello rachideo con la RM è possibile valutare l'anomalo sviluppo osseo vertebrale. I somi sono deformati con conseguente tipica angolatura cifotica dorso-lombare e possibile cervico-dorsale; tale deformazione su base disostotica può condizionare una stenosi del canale spinale. Caratteristico è l'anomalo sviluppo del dente dell'epistrofeo che risulta ipoplasico, con ipertrofia legamentosa e instabilità, stenosi del forame magno e possibile mielopatia secondaria (Fig. 2).

Uno specifico score (Tab. 1a, 1b) raggruppa i parametri RM e ci consente di valutare in modo semiquantitativo il coinvolgimento patologico all'esordio e monitorarlo nel tempo, anche in relazione ai trattamenti eseguiti (7). Oltre al gold standard rappresentato dal trapianto di midollo osseo (8,9), la terapia genica in via sperimentale si sta rivelando promettente nel rallentare l'andamento della malattia e consentire una migliore qualità di vita a questi piccoli pazienti (10).



**tab. 1a** | **Score di valutazione caratteristiche RM cerebrale (7)**

Sistema di score	Descrizione caratteristiche	Descrizione scala
<b>Caratteristiche RM</b>		
Anomalie sostanza bianca	Iperintensità nelle immagini FLAIR/T2	0 = nessuna 1 = anomalie confluenti del segnale PV <3 mm di spessore <5 lesioni PV o SC 2 = anomalie confluenti del segnale PV > 3 mm di spessore >5 lesioni PV o SC 3 = anomalie confluenti del segnale PV con estensione nella sostanza bianca SC
Dilatazione spazi periventricolari	Spazi periventricolari allargati: isointenso al CSF a tutte le sequenze Soppressione del segnale alle immagini FLAIR	0 = nessuna 1 ≤ 5 PVS con diametro < 3 mm 1.5 ≥ 5 PVS con diametro < 3 mm 2 ≤ 5 PVS con diametro > 3 mm 2.5 = 6-15 PVS con diametro > 3 mm 3 ≥ 15 PVS con diametro > 3 mm
Corpo calloso	Coinvolgimento PVS	0 = assente 1 = presente
Ventricolomegalia	Corno frontale e/o III ventricolo diametro < 5 mm Corno frontale e/o III ventricolo diametro 5 mm Corno frontale e/o III ventricolo diametro 6-10 mm Corno frontale e/o III ventricolo diametro > 10 mm	0 = assente 1 = lieve 2 = moderata 3 = severa
Allargamento spazi subaracnoidei	Normale Ampliamento delle scissure laterali silviane ed interemisferiche < 3 mm Ampliamento delle scissure laterali silviane ed interemisferiche 3-5 mm Ampliamento delle scissure laterali silviane ed interemisferiche > 5 mm Ampliamento di tutte le scissure	0 = assente 1 = lieve o focale 2 = moderato 2.5 = severo focale 3 = severo diffuso

Lo score di valutazione raggruppa le principali caratteristiche della malattia riconoscibili con le immagini di RM.

Ad ogni parametro di coinvolgimento del SNC (tab. 1a e 1b) viene attribuito un punteggio crescente di interessamento, secondo valutazioni il più possibile quantitative e ripetibili, in questo modo la somma dei punteggi definisce la gravità di espressione della malattia a livello del SNC.

Lo score è strutturato in modo da poter analizzare separatamente il risultato di coinvolgimento dei due compartimenti del SNC, encefalico e spinale, questo ci consente di correlare i risultati con i diversi aspetti della malattia, lo sviluppo cognitivo per l'encefalo e lo sviluppo osseo per il rachide e midollo spinale (7). Inoltre permette una migliore valutazione della risposta alla terapia nel follow-up.

tab. 1b Score di valutazione caratteristiche RM spinale (7)

Sistema di score	Descrizione caratteristiche	Descrizione scala
<b>Caratteristiche RM</b>		
Stenosi foramen magnum	Diametro CSF anteroposteriore > 12 mm	0 = assente
	Diametro CSF anteroposteriore 10-12 mm	1 = lieve
	Diametro CSF anteroposteriore 8-10 mm	2 = moderato
	Diametro CSF anteroposteriore < 8 mm	3 = severo
Ipoplasi/disostosi del dente	Lunghezza del dente normale per età	0 = assente
	Aspetto disostotico del dente per età	0.5 = lieve
	Lunghezza del dente inferiore per età	1 = severo
Stenosi spinale	Diametro CSF anteroposteriore alla transizione toraco lombare > 10 mm	0 = assente
	Diametro CSF anteroposteriore alla transizione toraco lombare 8-10 mm	1 = lieve
	Diametro CSF anteroposteriore alla transizione toraco lombare 6-8 mm	2 = moderato
	Diametro CSF anteroposteriore alla transizione toraco lombare < 6 mm	3 = severo
Cifosi cervicotoracica	Cifosi della transizione cervicotoracica	0 = assente 1 = presente
	Cifosi toraco lombare	Cifosi della transizione toraco lombare Angolo di Cobb modificato alla RM
Mielopatia	Iperintensità midollare T2 diffusa o focale	0 = assente
		1 = anomalia del segnale non specifica
		2 = anomalia focale del segnale < 1 mielomero
		2.5 = anomalia del segnale > 1 mielomero
		3 = anomalia del segnale
		> 3 = 2 mielomeri distanti

CSF: liquido cerebrospinale; FLAIR: fluid-attenuated inversion recovery; PVS: spazio periventricolare  
SC: subcorticale

**Bibliografia**

- Clarke LA. Mucopolysaccharidosis Type I. 2002 Oct 31 (updated 2021 Feb 25). In: Adam MP, Ardinger HH, Pagon RA, Wallace SE, Bean LH, Gripp KW, Mirzaa GM, Amemiya A, editors. GeneReviews® (Internet). Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993-2022. PMID: 20301341.
- Bigger BW, et al. Anatomical changes and pathophysiology of the brain in mucopolysaccharidosis disorders. Mol Genet Metab. 2018;125(4):322-331.
- Reichert R, et al. Neuroimaging Findings in Patients with Mucopolysaccharidosis: What You Really Need to Know. Radiographics. 2016;36(5):1448-62.
- Schmidt M, et al. Musculoskeletal manifestations in mucopolysaccharidosis type I (Hurler syndrome) following hematopoietic stem cell transplantation. Orphanet J Rare Dis. 2016;11(1):93.
- Nicolas-Jilwan M, AlSayed M. Mucopolysaccharidoses: overview of neuroimaging manifestations. Pediatr Radiol. 2018;48(10):1503-1520.
- Tandon V, Williamson JB, Cowie RA, Wraith JE. Spinal problems in mucopolysaccharidosis I (Hurler syndrome). J Bone Joint Surg Br. 1996;78(6):938-44.
- Pontesilli S, Baldoli C, ... , Parini R. Evidence of Treatment Benefits in Patients with Mucopolysaccharidosis Type I-Hurler in Long-term Follow-up Using a New Magnetic Resonance Imaging Scoring System. J Pediatr. 2022;240:297-301.e5.
- Wang RY, et al. Treatment reduces or stabilizes brain imaging abnormalities in patients with MPS I and II. Mol Genet Metab. 2009;98(4):406-11.
- Manara R, et al. Brain and spine MRI features of Hunter disease: frequency, natural evolution and response to therapy. J Inheret Metab Dis. 2011;34(3):763-80.
- Gentner B, et al. Hematopoietic Stem- and Progenitor-Cell Gene Therapy for Hurler Syndrome. N Engl J Med. 2021;385(21):1929-1940.



# Lo stato dell'arte della terapia antibiotica per via inalatoria in fibrosi cistica

## Cystic Fibrosis: Recent Insights into Inhaled Antibiotic Treatment and Future Perspectives.

Taccetti G, Francalanci M, Pizzamiglio G, et al. *Antibiotics (Basel)*. 2021 Mar 22;10(3):338

### Riassunto

In questa review, efficacia, sicurezza, ed effetti a lungo termine degli antibiotici attualmente disponibili per l'uso inalatorio nei pazienti affetti da fibrosi cistica (FC) vengono discussi, valutando il loro utilizzo sia nell'eradicazione di *Ps. aeruginosa* (PA), sia nel mantenimento della stabilità clinica in presenza di infezione cronica, che per la prevenzione delle ricattizzazioni polmonari. Attualmente, la somministrazione di antibiotici per via inalatoria è lo standard di cura per la gestione dell'infezione cronica da PA, sulla base di evidenze significative che hanno dimostrato la diminuzione della densità di PA nell'espettorato e il miglioramento in sintomi respiratori, qualità della vita e funzionalità respiratoria. Vengono inoltre presentate le diverse strategie terapeutiche per il trattamento eradicante o di mantenimento dell'infezione da PA.

### Commento

Già nel 1946 Paul di Sant'Agnesse affermava che "the administration of drugs by inhalation is not a new method of therapy" spiegando il razionale di tale approccio terapeutico: "...i risultati avrebbero potuto essere migliori se si fosse ottenuta una maggiore concentrazione locale del farmaco nella mucosa bronchiale. Questa ipotesi sembra ragionevole perché è noto che l'infezione è localizzata principalmente nelle pareti ispessite e scarsamente

vascolarizzate dei piccoli e medi bronchi cronicamente infetti. Sono state quindi considerate possibili modalità di applicazione dei chemioterapici direttamente sulla mucosa bronchiale. La penicillina, attiva contro lo *Staph. aureus*\*, era l'antibiotico d'elezione anche perché non si diffonde rapidamente, e consente così di raggiungere e mantenere livelli locali elevati di farmaco." (\*allora il germe più importante nelle infezioni in FC).

Negli anni successivi al 1981, anno di pubblicazione del primo lavoro sull'efficacia di carbenicillina e gentamicina per via aerosolica nei pazienti FC con infezione da PA, i problemi clinici e tecnici legati al farmaco inalato sono stati risolti con le nuove formulazioni inalabili (solubili o in polvere). Ad oggi solo 4 molecole sono disponibili per la terapia inalatoria e delle quali si è dimostrata efficacia e sicurezza: tobramicina, colistina, aztreonam lisina, e levofloxacina. Questi farmaci sono considerati ad oggi il gold standard nella gestione delle infezioni respiratorie in FC e rientrano nelle linee guida delle più prestigiose società scientifiche tra le quali anche l'American Thoracic Society (ATS). In generale, è stato dimostrato che la terapia inalatoria, fornendo elevate concentrazioni di farmaco nella sede di infezione, migliora la funzione respiratoria, ne ritarda il declino e migliora la qualità della vita delle persone con FC. Le infezioni polmonari sono ancora la principale causa di morbilità e mortalità nei soggetti con FC

e gli antibiotici utilizzabili per via inalatoria vengono usati sia come trattamento eradicante nella prima infezione da PA che come trattamento di mantenimento per i pazienti con infezione cronica da PA.

Diversi sono gli schemi terapeutici utilizzati:

- a) trattamento alternato con antibiotici per via inalatoria (28 giorni si/28 giorni no, schema ON/OFF) associato a terapia orale o sistemica in caso di prima infezione;
- b) terapia antibiotica inalatoria continua, sia in monoterapia con un singolo agente somministrato ogni mese che in continuazione come terapia inalatoria alternata, in cui a mesi alterni vengono utilizzati due (o più) antibiotici.

Le combinazioni di antibiotici sono comunemente usate per ottenere una sinergia fra farmaci e ridurre

la insorgenza di resistenze. Per quanto riguarda le altre infezioni endobronchiali, attualmente ci sono poche prove a sostegno dei benefici della terapia di mantenimento cronica per batteri diversi da PA.

La prevalenza dei pazienti affetti da FC che ricevono un regime antibiotico per via inalatoria è di circa il 40% della popolazione italiana totale censita dal Registro Italiano FC nel 2020, in particolare circa il 55% dei soggetti con infezione da PA è in trattamento cronico (> 3 mesi) con antibiotici inalatori.

Le evidenze a supporto della terapia inalatoria sia in regime "eradicante" sia in regime "soppressivo" cronico non mancano, a mancare non è l'indicazione alla terapia, quanto il riconoscimento, fra i diversi regimi utilizzati dai clinici, del protocollo terapeutico più efficace.



## ERN-LUNG: la rete europea delle malattie rare del sistema respiratorio

Le European Reference Networks (ERN) sono reti di riferimento europeo che mettono in comunicazione e collaborazione centri di eccellenza e di expertise, ospedali e laboratori a livello europeo nell'ambito delle malattie rare. L'obiettivo primario delle ERN è quello di fornire ai pazienti un migliore e più semplice accesso ad una diagnosi accurata ed alla migliore cura e trattamento.

L'ERN-LUNG, inizialmente costituita da 60 centri in 12 Paesi ed organizzata in nove reti centrali in rappresentanza della diversità delle malattie e delle condizioni che colpiscono il sistema respiratorio

(Fig. 1), si occupa di diverse patologie polmonari rare e complesse, tra cui le interstiziopatie polmonari, la fibrosi cistica, le bronchiectasie non dovute a fibrosi cistica, l'ipertensione polmonare, il deficit di alfa-1 anti-tripsina, il mesotelioma, le alterazioni da rigetto polmonare cronico, e un gruppo costituito da altre patologie rare e/o ultrarare (come istiocitosi a cellule di Langerhans, linfangioleiomiomatosi, ecc). Queste patologie polmonari complesse sono spesso poco conosciute anche dalla maggior parte degli specialisti del settore, richiedono spesso un approccio multidisciplinare ed un supporto psico-sociale. La scarsità di conoscenza ed informazione in queste patologie determinano spesso ritardi diagnostici e multipli controlli in diverse realtà prima che il paziente possa arrivare alla diagnosi corretta.

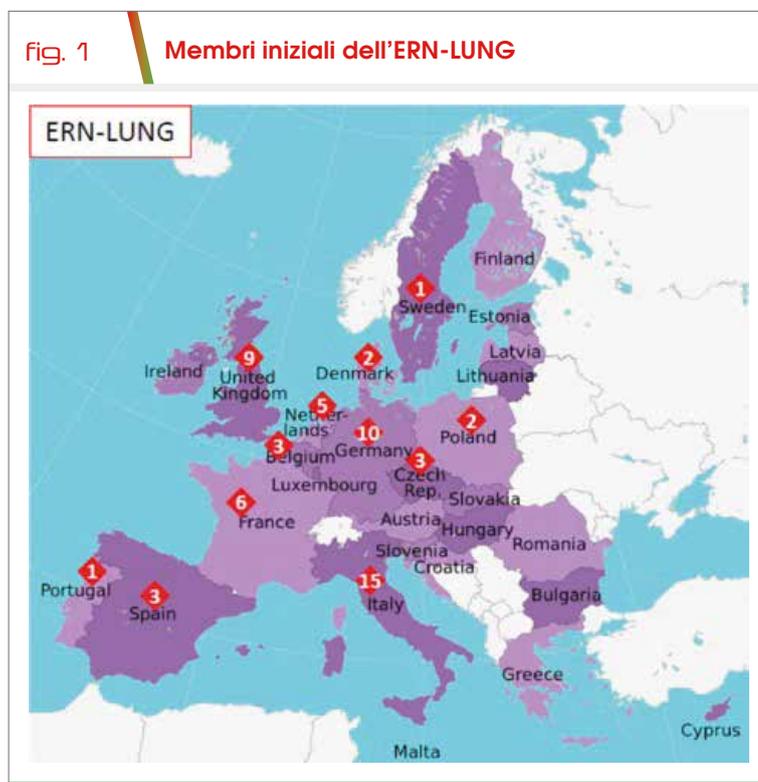
La scarsità di conoscenza ed informazione in queste patologie determinano spesso ritardi diagnostici e multipli controlli in diverse realtà prima che il paziente possa arrivare alla diagnosi corretta.

### Mission

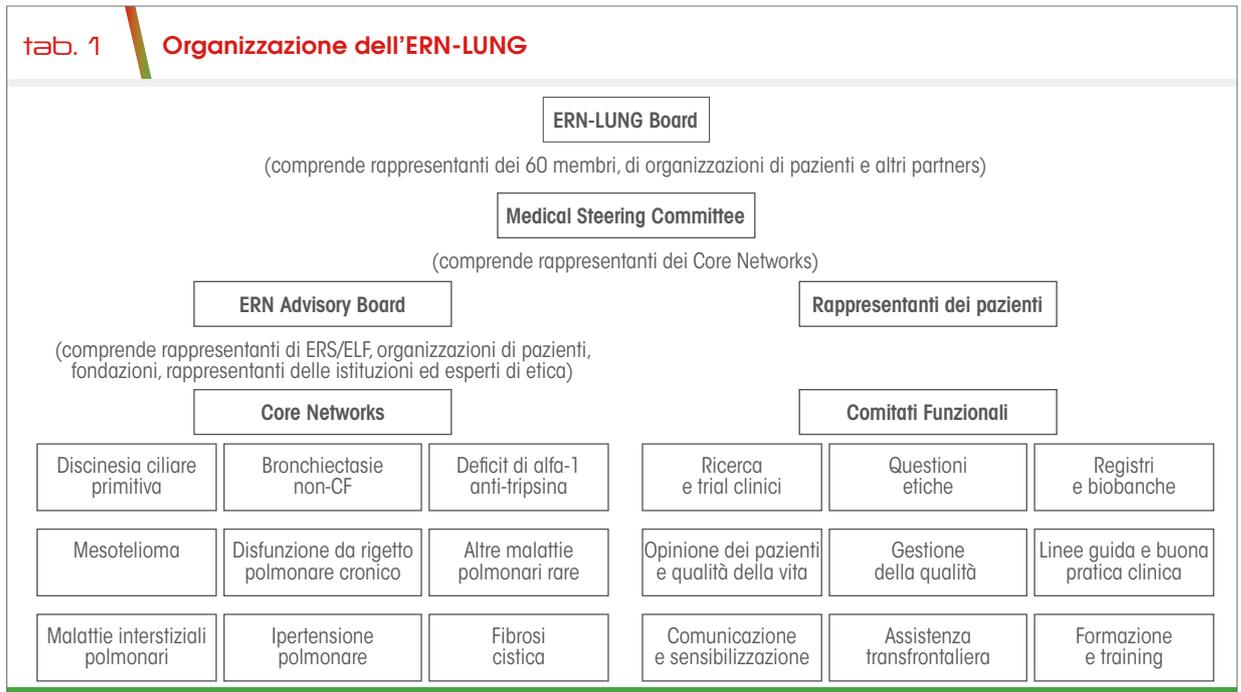
La mission dell'ERN-LUNG è quella di garantire e promuovere l'eccellenza nella cura e nella ricerca a beneficio dei pazienti affetti da malattie respiratorie rare. A questo scopo si propone di rappresentare un centro, un "hub" di conoscenza europeo per le malattie respiratorie rare e ridurre la morbidi-

Poco conosciute anche dagli specialisti, queste patologie richiedono approccio multidisciplinare e supporto psico-sociale

fig. 1 Membri iniziali dell'ERN-LUNG



tab. 1 **Organizzazione dell'ERN-LUNG**



tà e la mortalità per queste patologie nelle persone di tutte le età.

### Obiettivi

Il piano quinquennale dell'ERN-LUNG mirava a realizzare i seguenti obiettivi:

- creazione dell'ERN-LUNG
- migliorare l'assistenza transfrontaliera
- rafforzare la ricerca con la creazione di registri e implementare la collaborazione nell'ambito di studi clinici multicentrici
- facilitare l'accesso a informazioni di qualità tramite risorse online
- migliorare la formazione di pazienti e professionisti.

### Organizzazione

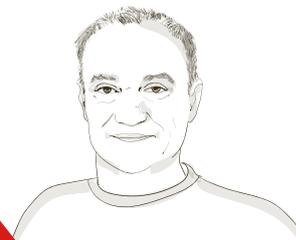
L'ERN-LUNG è composto da nove Core Network che rappresentano la diversità delle malattie e delle condizioni rare che colpiscono i polmoni (Tab.1).

Grazie al sistema di consulenza online EXABO è possibile ricevere il parere di esperti del settore

Oltre ai Core Network, sottogruppi di malattie, l'ERN-LUNG è organizzato anche in comitati funzionali che affrontano temi che interessano trasversalmente tutti i Core Network. Questi comitati funzionali sono: ricerca e sperimentazioni cliniche, questioni etiche, registri e biobanche, il punto di vista dei pazienti e la qualità di vita, gestione della qualità, linee guida e le migliori pratiche di cura, comunicazione e sensibilizzazione, assistenza transfrontaliera, formazione professionale.

Nel contesto dell'ERN-LUNG è stata creata l'Expert Advisory Board (EXABO), una piattaforma internet basata su un sistema di domanda-risposta nell'ambito delle malattie rare polmonari dove chiunque può porre facilmente domande e ricevere risposta da un pool di esperti del settore.

Nell'ambito divulgativo a beneficio sia dei medici che dei pazienti, in collaborazione con EURORDIS è stato istituito anche il "patient journey", che sottolinea l'iter clinico e le necessità dei pazienti affetti da una specifica malattia. Nella sua intenzione l'ERN-LUNG si ripromette di continuare a crescere nella conoscenza delle malattie rare e nel loro processo di diagnosi e cura attraverso il rafforzamento della collaborazione dei centri di eccellenza europei.



## La Consulta neuromuscolare: una efficace idea di collaborazione tra le associazioni

Nel 2019 AltroDomani Onlus, associazione nata a Torino nel 2011 da genitori di ragazzi affetti da malattie neuromuscolari, ebbe l'idea di riunire attorno ad un tavolo alcune delle associazioni piemontesi allo scopo di mettere in comune criticità e necessità e costruire insieme sinergie e scambi tra tutti.

Le potenzialità di questa collaborazione, ovvero la costituzione di un unico grande gruppo di interesse su patologie che di fatto avevano effetti e bisogni simili, fu subito evidente e a quel nucleo originario furono invitate tutte le organizzazioni in ambito neuromuscolare. Nasce così ufficialmente nel gennaio 2020 la Consulta del Piemonte e Valle d'Aosta che ad oggi conta 15 membri tra associazioni e gruppi di interesse di specifiche patologie.

A seguito della prima esperienza positiva del Piemonte e Valle d'Aosta, grazie anche al contributo dell'associazione Parent Project che si è resa promotrice dell'idea assieme ad AltroDomani, sono nate nel tempo le Consulte di Liguria, Sardegna, Emilia-Romagna, Toscana, Veneto, Lazio e Sicilia, ed altre sono attualmente in fase di costituzione.

Un aspetto caratterizzante della Consulta, oltre al fatto di poter dare maggiore risalto alle necessità del paziente neuromuscolare, è stato fin da subito quello di porsi come soggetto interlocutore con clinici e istituzioni, allo scopo di collaborare e trovare soluzioni condivise nell'interesse del paziente stesso e dei suoi familiari.

In ogni Regione le Consulte costituiscono un coordinamento delle associazioni e dei gruppi di interesse presenti: dalle organizzazioni più radicate sul territorio con proprie sedi locali ad altre che trattano patologie rarissime; tutte collaborano insieme pur conservando intatta la propria autonomia.

Le varie Consulte nascono svolgendo inizialmente una analisi delle criticità nel territorio relative ai bisogni del paziente neuromuscolare, criticità che sono diverse tra le Regioni, dato che la sanità nazionale, gestita ed interpretata dai vari governi regionali, restituisce diversi modelli di cura.

Dal punto di vista formale, le Consulte sono semplici coordinamenti di organizzazioni e non hanno al momento una forma giuridica, non essendo associazioni e non avendo uno statuto. Tuttavia, è stato concordato un semplice regolamento da sottoscrivere, in cui è previsto un coordinatore ed uno o più vice con funzioni di coordinamento e portavoce.

Sono inoltre previste sporadicamente riunioni tra tutti i coordinatori e i vicecoordinatori allo scopo di favorire lo scambio delle varie esperienze regionali e delle buone prassi.

Di seguito un breve quadro delle tematiche di lavoro affrontate dalle Consulte.

**Piemonte e Valle d'Aosta:** si è formato un tavolo di lavoro con clinici e Regione allo scopo di lavorare sui Percorsi Diagnostico Terapeutici Assistenziali (PDTA).

**Liguria:** in corso di esame la situazione riguardo la presa in carico e la fisioterapia.

**Sardegna:** è stato istituito un tavolo di lavoro regionale con focus sulla presa in carico nei centri

Oltre a dare rilievo alle necessità dei pazienti la Consulta si pone come soggetto interlocutore con clinici e istituzioni

### Un esperimento collaborativo unico in Italia da estendere alle Regioni in cui ancora manca

esperti. Focus e azioni su farmaci mancanti in Regione.

**Emilia-Romagna:** si è tenuto un convegno in Regione organizzato dalla Consulta. Focus sulla differenza di presa in carico territoriale.

**Toscana:** si lavora all'implementazione dei PDTA, alla creazione di una rete tra i centri specializzati e gli altri ospedali, ad una gestione continuativa e non "a cicli" della riabilitazione, e sui problemi relativi alle forniture di ausili.

**Veneto:** in esame la forte differenza di presa in carico multidisciplinare territoriale. Allo scopo si è tenuta una prima riunione con neurologi e fisiatristi. In corso una survey su presa in carico e servizi.

**Lazio:** si sta discutendo di Piani di Eliminazione delle Barriere Architettoniche (PEBA) con un Comune che ha richiesto consulenza. Collaborazione con la Cabina di Regia per una sanità partecipata nel-

la Regione Lazio.

**Sicilia:** contatti con i direttori sanitari degli ospedali di Messina e di Palermo e la Sanità Regionale per arginare i problemi relativi alla recente chiusura del Centro Clinico NeMO per la cura delle malattie neuromuscolari di Messina e alle modifiche di organico del Centro di Riferimento Regionale (CRR) di Palermo.

Per poter rendere evidenti le attività delle varie Consulte ed agevolare i contatti, è stato parallelamente approntato anche un progetto che ha permesso la pubblicazione del sito [www.consulta-neuromuscolare.it](http://www.consulta-neuromuscolare.it) gestito da volontari con specifica formazione.

Le Consulte hanno anche ovviamente come interlocutore le varie organizzazioni regionali che si occupano di malattie rare, con le quali esistono già in molti casi collaborazioni proficue.

L'esperienza delle Consulte, ritenuta dai medici un elemento nuovo e di grande valore, rappresenta un esperimento collaborativo unico in Italia, che potrà essere allargato via via nelle Regioni in cui ancora manca.





# MALATTIE RARE

IL NOSTRO IMPEGNO PER COLORARE  
IL FUTURO DI OGNI PAZIENTE

**Da sempre abbiamo a cuore il futuro dei nostri pazienti.**

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

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