

MR

la Rivista

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



anno VIII
ottobre
2024
numero

3

review

Le malformazioni congenite delle vie aeree polmonari

Nuove frontiere diagnostiche nella malattia di Pompe: lo screening neonatale

Granulomatosi eosinofila con poliangioite

l'opinione

La diagnosi funzionale nelle malattie rare: uno sforzo decisivo

il caso clinico

Malattia di Erdheim-Chester: un caso clinico complesso

pagina dismorfologica

Sindrome di Koolen-de Vries

ricerca e innovazione

Malattie cardiovascolari in pazienti con ipercolesterolemia familiare omozigote: differenze di genere

il farmaco

Neridronato intramuscolare: quando una nuova via di somministrazione può rivoluzionare la vita dei pazienti

NERIXIA²⁵

sodio neridronato mg
per via intramuscolare



l'unico¹⁻³

Trattamento domiciliare
efficace e **approvato**
per algodistrofia.*²⁻⁵



25 mg 4 fiale
Euro 57,43

Classe A - RR

25 mg 1 fiala
Euro 14,65


ABIOPEN
PHARMA



Per RCP
inquadrare
il QRcode

* Indicato per il trattamento sintomatico dell'algodistrofia, con sintomi insorti da meno di 4 mesi.⁴

Bib.: 1. Linee Guida CRPS Algodistrofia, Regione Toscana aggiornamento 2019. PDF disponibile all'indirizzo <http://www.regione.toscana.it/publicazioni>; 2. Varenna M. et al. Ther Adv Musculoskelet Dis. 2021 13; doi: 10.1177/1759720X211014020; 3. Varenna M. et al. Ther Adv Musculoskelet Dis. 2022 14; doi: 10.1177/1759720X221142274; 4. RCP Nerixia; 5. Gazzetta Ufficiale Serie Generale - n. 78 del 3 Aprile 2024.

editoriale

L'importanza di funzionare *B. Bembi* 5

review

Le malformazioni congenite delle vie aeree polmonari *F.A. Borruto, C. Ferrari, S. Mazzoleni, A. Zanini, F. Macchini* 7

La granulomatosi eosinofila con poliangioite *J.W. Schroeder, L. Borgonovo* 12

Nuove frontiere diagnostiche nella malattia di Pompe: lo screening neonatale *M. Alagia, S. Fecarotta* 16

l'opinione

La diagnosi funzionale nelle malattie rare: uno sforzo decisivo *A. Selicorni* 21

il caso clinico

Il naso che "parla": la rinorrea cronica come segnale di una malattia rara sistemica *D. Rossi, L. Allegue Rodriguez, S. Baldovino, D. Roccatello* 23

Malattia di Erdheim-Chester: un caso clinico complesso *C.M. Gagliardo, D. Noto* 25

pagina dismorfologica

Sindrome di Koolen-de Vries *I. Ranzetti, A. Grassi, E. Prada* 29

ricerca e innovazione

Malattie cardiovascolari in pazienti con ipercolesterolemia familiare omozigote: differenze di genere *L. Vecchio, A.B. Cefalù* 31

il farmaco

Neridronato intramuscolare: quando una nuova via di somministrazione può rivoluzionare la vita dei pazienti *M. Prada* 33

Trattamento farmacologico della granulomatosi eosinofila con poliangioite *G. Babaglioni, D. Paganotti* 35

La galenica clinica nelle malattie rare: un esempio di approccio terapeutico personalizzato nella sindrome VEXAS *V. Ranotti, C. Tomasello, P. Crosasso, F. Bozza, C. Galloni* 38

dalle reti europee

JARDIN: coltivare il futuro delle malattie rare in Europa *E. Daina, S. Baldovino* 41

letteratura

Ipercolesterolemia familiare omozigote: efficacia, sicurezza e tollerabilità di inclisiran *L. Vecchio, A.B. Cefalù* 43

la voce delle associazioni

Rari, ma non soli: l'importanza delle associazioni nella gestione delle malattie rare *E. Durante, F.R. Torracca* 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, Unità operativa complessa di pediatria specialistica e malattie rare, AOU "Mater Domini", 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

Antonina Giammanco, Dipartimento di Promozione della Salute, Materno-Infantile, di Medicina Interna e Specialistica di Eccellenza "G. D'Alessandro" (ProMISE) - Università degli Studi di Palermo; Centro di riferimento regionale per la prevenzione, la diagnosi e la cura delle malattie rare del metabolismo (CERMMET) - Palermo

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**, Milano; **Maurizio Aricò**, Pescara; **Maurizio Aversa**, 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; **Vincenzo Silani**, Milano; **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@medpointsl.it). Il Comitato di Redazione si riserva di valutarne la pubblicazione sulla testata, dandone pronto riscontro all'Autore.

per richiedere MR

Volete richiedere la Rivista Italiana delle Malattie Rare? Collegandovi alla sezione dedicata del sito <https://www.malattierare.eu/pages/richiedi/> potrete accedere al modulo da compilare per ricevere la rivista in versione digitale.



Bruno Bembi

Medico Pediatra
e Genetista, Trieste

L'importanza di funzionare

Quando il medico riesce a comprendere la malattia e la sua causa biologica è soddisfatto, può dare una risposta al paziente, alla famiglia: ha fatto la diagnosi. La diagnosi eziologica, che è il passo fondamentale per impostare una terapia corretta, la migliore terapia, quella che "funziona", che sia efficace. La soddisfazione accresce e il medico ha fatto il suo dovere. Se poi si tratta di una malattia rara, di cui è venuto a capo dopo anni di indagini e per la quale magari esiste anche una terapia, l'autostima aumenta. Il medico pensa di aver svolto il suo compito, di aver risolto tutto. Ma a quel punto cosa succede? Dato il nome al problema e trovata la "pillola" giusta iniziano le domande, i genitori si chiedono: come sarà la vita di nostro figlio? Potrà correre, giocare, mangiare, studiare, crescere come tutti gli altri? In sostanza, funzionerà come un bimbo, un uomo normali?

Di recente ho partecipato al corso sulle Malattie Rare del Metabolismo che Maurizio Averna organizza annualmente nella sua Sicilia. Tra gli argomenti trattati, una sessione era dedicata alla fenilchetonuria, una malattia a volte sottostimata dai più esigenti rarologi, perché di lei dopo un secolo dalla scoperta si sa ormai tutto: è stata la prima malattia metabolica per la quale si è sviluppato lo screening neonatale, definito un approccio dietetico e oggi ha anche una terapia sostitutiva. Ma a fronte di tutti gli strumenti a disposizione ci ha sorpreso il problema del funzionamento.

È un tema importante che Angelo Selicorni nel suo articolo definisce come lo sforzo decisivo da fare per affrontare compiutamente le malattie rare. "È una diagnosi che costantemente evolve nel tempo, in positivo o in negativo" dice Angelo, in un percorso di valutazione continua che si integra con i programmi terapeutici e di follow-up clinico "nell'ottica di una personalizzazione delle cure, sartorializzate sulla singola persona".

Un esempio di personalizzazione delle cure ci viene presentato dalle farmaciste di Brescia e Torino, che descrivono la potenzialità di una terapia epigenetica galenica per la cura della sindrome VEXAS. Sempre in ambito farmacologico, Babaglioni e Paganotti ci introducono alla terapia della granulomatosi eosinofila con poliangioite, patologia regina di questo numero, la cui clinica è descritta dai colleghi Schroeder e Borgonovo. Infine, Mariangela Prada ci informa dell'approvazione del trattamento domiciliare con nerindronato, che faciliterà la vita di molte persone.

Di nuove frontiere capaci di modificare la storia naturale delle malattie metaboliche si occupano Alagia e Fecarotta, mostrandoci la forza dello screening neonatale nella malattia di Pompe.

Il tema del genere viene analizzato da Vecchio e Cefalù nelle differenti risposte di prognosi, diagnosi e terapia tra maschi e femmine nelle ipercolesterolemie familiari omoed eterozigoti. Gagliardo e Noto aprono poi una finestra sull'inquadramento di un tumore ematico ultrararo, la malattia di Erdheim-Chester, mentre la pagina dismorfologica presenta un raro caso di microdelezione cromosomica: la sindrome di Koolen-de Vries.

Daina e Baldovino ci riferiscono del progetto JARDIN volto ad incrementare l'interazione tra i centri nazionali e le ERN, dove la partecipazione delle associazioni dei pazienti riveste un ruolo primario, come ci ricordano Durante e Torracca dell'Associazione Pazienti Sindrome di Churg-Strauss.

Questa volta finiamo con la review proposta dai chirurghi pediatrici del Niguarda di Milano, che ci fanno una bella descrizione delle patologie malformative delle vie aeree e polmonari.

Come sempre: buona lettura!

Bruno Bembì



Le malformazioni congenite delle vie aeree polmonari

Le malformazioni polmonari congenite (CLM) comprendono alterazioni del parenchima polmonare dovute ad anomalie dello sviluppo broncoalveolare. Le principali forme includono le malformazioni congenite delle vie aeree polmonari (CPAM), che costituiscono dal 30 al 60% delle CLM, il sequestro broncopolmonare (SBP), la cisti broncogenica (BC) e l'enfisema lobare congenito (CLO). Esistono forme ibride tra CPAM e SBP. Un'altra malformazione rara è l'atresia bronchiale congenita (1).

Embriogenesi polmonare

Le CLM risultano comprensibili studiando l'organogenesi polmonare, che si sviluppa in cinque fasi. Il tipo e la gravità dell'insulto prenatale influenzano la malformazione. Le CPAM potrebbero derivare da un'alterazione della morfogenesi polmonare o da un'ostruzione focale delle vie respiratorie. L'atresia bronchiale e la BC sono causate da insulti embriogenetici in diverse fasi (2).

Classificazione delle CLM

Le CPAM sono masse cistiche che comunicano con l'albero bronchiale, classificate in cinque tipi. Si distinguono in macrocistiche e microcistiche. Nel 1977 Stocker et al. classificarono le CPAM in tre tipi: tipo 1, grandi

cisti con cellule mucose; tipo 2, piccole cisti multiple e anomalie associate; tipo 3, forme solide, spesso con shift mediastinico. Successivamente, la classificazione fu aggiornata basandosi sul segmento anatomico dell'albero tracheobronchiale, distinguendo cinque tipi (Tab. 1). Ecograficamente, le CPAM sono classificate in macrocistiche e microcistiche (Tab. 2) (2-3).

I SBP sono masse amartomatose di tessuto polmonare non funzionante, non comunicanti con l'albero bron-

chiale e irrorate da un vaso sistemico aberrante. Le cause sono sconosciute. Esistono due sottotipi: sequestro intralobare (SI) e sequestro extralobare (SE). I SI, che rappresentano il 75% dei SBP, si sviluppano nella pleura vi-

Le CLM includono un ampio spettro di alterazioni del parenchima polmonare derivanti da anomalie della morfogenesi broncoalveolare

tab. 1 Classificazione di Stocker modificata

| Tipo | Localizzazione | Incidenza | Aspetto delle cisti | Volume | Epitelio e stratificazione |
|------|-------------------------|-----------|--|-----------|--|
| 0 | Tracheobronchiale | <2% | Multiple | Variabile | Ciliato colonnare pseudostratificato |
| 1 | Bronchiale/bronchiolare | 60-70 | Singole o multiple | >2 cm | Ciliato colonnare pseudostratificato |
| 2 | Bronchiolare | 15-20% | Multiple | <1 cm | Ciliato colonnare o cuboide |
| 3 | Bronchiolo-alveolare | 5-10% | Solide o microcisti diffuse a parete sottile | <2 cm | Cuboide basso |
| 4 | Acinare distale | 10% | Singole o multiple | Variabile | Ciliato colonnare o pseudostratificato o cuboide |

tab. 2 Classificazione ecografica prenatale

| Tipo | Aspetto | Presentazione |
|------|---------------|---|
| 1 | Macroscistico | Cisti dominante o cisti multiple di diametro $\geq 0,5$ cm |
| 2 | Microscistico | Massa ecogenicamente solida composta da multiple cisti microscopiche a pareti sottili |

scerale, principalmente nei lobi inferiori. Hanno prevalentemente un'arteria arteriosa dalla aorta toracica discendente e drenaggio in atrio sinistro. Sebbene non aerati, presentano una ventilazione collaterale limitata che favorisce complicanze infettive. Il 25% dei SBP è extralobare, con una pleura propria. L'arteria arteriosa deriva per lo più dall'aorta toraco-addominale e il drenaggio venoso è sistemico, spesso attraverso il sistema azygos o emiazygos o la vena cava verso l'atrio destro. I SE possono causare insufficienza cardiaca congestizia, shunt sinistro-destro o subire torsione del peduncolo vascolare. Le infezioni sono meno comuni poiché non comunicano con l'albero tracheobronchiale. La maggior parte dei SE si trova nella cavità toracica, ma esistono forme sottodiaframmatiche o intradiaframmatiche (3-4).

Le **forme miste** sono forme ibride con caratteristiche intermedie tra CPAM tipo 1 o 3 e SBP (2).

L'**enfisema lobare congenito** (CLE) è un'anomalia cartilaginea bronchiale che crea un effetto valvola e provoca sovrainflazione di un lobo polmonare dopo la nascita, rappresentando circa il 10% delle CLM. La sua eziologia è dibattuta e può derivare da fattori intrinseci (assenza di cartilagine, stenosi, broncomalacia) o estrinseci (compressione vascolare). In circa il 50% dei casi è idiopatico. I lobi superiori sinistro e medio destro sono i più colpiti (3).

Le **BC** sono malformazioni uniloculari della parete posteriore membranosa delle vie aeree. Contengono tessuto cartilagineo, muscolatura liscia e ghiandole bronchiali, e sono rivestite da epitelio colonnare ciliato. Si trovano spesso nel mediastino, sottocarenali, vicine alla trachea o ai bronchi

Le CLM, la cui incidenza risulta in aumento grazie al miglioramento delle diagnostiche prenatali, possono associarsi a malformazioni cardiache e gastrointestinali

principali, ma possono essere anche intrapolmonari o extratoraciche (collo, addome o cute).

La loro fisiopatologia è sconosciuta. Le cisti mediastiniche, non comunicanti con l'albero tracheobronchiale, contengono fluido o muco e possono causare dispnea comprimendo i bronchi. Le cisti intrapolmonari, collegate all'albero tracheobronchiale, possono causare sintomi respiratori o infezioni per intrappolamento d'aria (3-4). L'**atresia bronchiale congenita** è l'interruzione focale di un bronco lobare, segmentale o subsegmentale, spesso associata a mucocele e iperinflazione del segmento polmonare. Il mucocele, causato dall'accumulo di muco per ostruzione, è patognomonico. Il bronco segmentale apicale posteriore del lobo superiore sinistro è il più frequentemente coinvolto. L'atresia bronchiale periferica colpisce bronchi segmentali o subsegmentali e può associarsi a CPAM, SBP e CLE. (3)

Incidenza e malformazioni associate

Negli ultimi anni sembra aumentata l'incidenza delle malformazioni polmonari grazie a migliori diagnostiche prenatali, opzioni terapeutiche fetali e competenze neonatologiche. L'incidenza delle CPAM è circa 1:7.200 nati vivi, ma varia tra i paesi; ad esempio, nel 2015 in Regno Unito era 1:2.500,

forse per la mancanza di registri ufficiali. Le CPAM di tipo 1 sono più frequenti (50-70%), seguite dalle CPAM tipo 2 (15-30%) e tipo 3 (5-10%). Le malformazioni associate alle CLM includono malformazioni cardiache (32%) e gastrointestinali (18%). Le cisti broncogene hanno la percentuale più alta di anomalie associate (29%), principalmente vascolari, seguite dalle CPAM (12%), spesso legate a cardiopatie congenite e malformazioni gastrointestinali. SBP è associato a malformazioni gastrointestinali nel 10% dei casi, mentre CLE è collegato a cardiopatie congenite nel 9% dei casi (2-4).

Clinica

La sintomatologia delle CLM è legata alle caratteristiche tissutali di ogni malformazione e all'effetto massa su tessuto polmonare e strutture vicine. CPAM grandi o CLE possono causare distress respiratorio alla nascita nel 10% dei casi, per shift mediastinico, iperinflazione o pneumotorace (PNX). Le CPAM, le BC e l'enfisema lobare causano spesso infezioni, che possono essere sintomatiche o asintomatiche, con esiti come fibrosi visibili durante la chirurgia.

Le CLM possono causare atelettasia per effetto massa o atresia bronchiale. Il sintomo principale è la dispnea, associata a desaturazione, stridor, febbre e deterioramento delle condizioni generali.

Il sequestro polmonare può complicarsi con sanguinamento spontaneo o post-trauma, per la vascolarizzazione arteriosa ad alta pressione.

Un'altra complicanza rara del sequestro è lo scompenso cardiaco congestizio.

Nel feto la complicanza più grave è l'idrope, correlata a CPAM e SBP.

Sintomi e complicanze influenzano il trattamento, talvolta richiedendo un intervento precoce. La metà dei pazienti asintomatici sviluppa sintomi nei primi anni, con picco a due anni. A lungo termine, esiste un rischio neoplastico, con pleuroblastoma nel 2% dei pazienti e possibilità di carcinoma bronchioloalveolare.

La CPAM tipo 4 potrebbe evolvere in pleuroblastoma (PPB) attraverso una mutazione del gene *DICER1*. Tuttavia, non è dimostrata una relazione specifica tra *DICER1* e predisposizione neoplastica nelle CLM. Il 66% dei PPB presenta mutazione germinale *DICER1*. Mutazioni *DICER1* sembrano predisporre ad aumentato rischio di tumori al polmone, rene, ovaio e tiroide (sindrome *DICER1*). Si stanno studiando altre mutazioni, ad es. a carico del gene *KRAS*, legate all'espressione *MUC5AC*, che sono state identificate in cellule mucinose e non mucinose di alcune forme di CPAM (3-5).

Gestione prenatale delle CLM: diagnosi strumentale

Tra la 21^o e la 24^o settimana, l'ecografia prenatale può identificare malformazioni polmonari come masse ecogene intratoraciche. La sensibilità è del 90% e la specificità del 77%. Nel sequestro polmonare, il Doppler può identificare il vaso anomalo proveniente dal circolo sistemico.

L'ecografia misura il CVR (cystic pulmonary airway malformation volume ratio), che valuta il rischio di idrope fetale, ovvero l'accumulo di liquido nei compartimenti extravascolari e nelle cavità (addome, pericardio, pleura), ad alto rischio di mortalità intrauterina. Un CVR >1.6 indica un rischio elevato di idrope. Il CVR guida anche il follow-up prenatale.

La RM fetale non fornisce informazio-

Le gravidanze con sospette malformazioni devono essere gestite in centri specializzati per diagnosi, parto e avvio del percorso terapeutico

ni diagnostiche aggiuntive rispetto all'ecografia, ma è utile per casi complessi, ibridi o con diagnosi differenziale di ernia diaframmatica o teratoma mediastinico.

Il picco di crescita delle CPAM è alla 25^o-26^o settimana. Dalla 28^o si può assistere ad arresto della crescita o parziale regressione. In alcuni casi, la malformazione non risulta visibile ai controlli ecografici di fine gestazione. Le gravidanze con sospette malformazioni devono essere gestite in centri specializzati per diagnosi, parto e l'avvio del percorso terapeutico del nascituro (2-6).

Trattamento fetale

Negli ultimi decenni, il trattamento fetale è diventato cruciale nella gestione delle CLM complicate da idrope, potenzialmente letale. L'ecocardiogramma fetale può indicare segni di outcome sfavorevole come rigurgito valvolare, riduzione della funzione ventricolare o modifiche al Doppler. Solo una piccola parte dei feti con CLM sviluppa complicanze gravi che richiedono interventi prenatali.

Le terapie fetali attuali includono:

- Corticosteroidi sistemici (betametasone), efficaci per CPAM microcistiche con idrope fetale
- Toracentesi
- Shunt toraco-amniotico
- EXIT (EX-utero Intrapartum Therapy): rara, prevede l'intubazione del feto prima dell'interruzione della circolazione placentare e, se

necessario, la resezione chirurgica della malformazione

- Ablazione laser del vaso arterioso sistemico aberrante nei SBP, mirata ad interrompere il furto di circolo e ridurre il volume del sequestro (3-4).

Gestione post-natale delle CLM: diagnosi strumentale

La diagnosi dei neonati con sospetto di CLM viene confermata entro il primo mese di vita. Il primo esame è l'RX torace, utile per rilevare PNX e shift mediastinico.

Negli ultimi anni, l'ecografia polmonare ha guadagnato importanza, nonostante sia condizionata dall'esperienza dell'operatore. È economica, priva di radiazioni e utile per valutare versamento pleurico, PNX e lesioni cistiche. Il gold standard rimane la TC torace con contrasto, che permette una diagnosi accurata e uno studio dettagliato dei rapporti anatomici e vascolari. Nei pazienti sintomatici, la TC e l'intervento sono eseguiti precocemente, mentre negli asintomatici vengono programmati qualche mese dopo la nascita.

Nel primo mese, una RM torace senza contrasto, eventualmente eseguita in sonno spontaneo, può essere utile. È una metodica priva di radiazioni, ma non ancora comparabile alla TC per sensibilità e specificità.

Le immagini devono essere interpretate da radiologi esperti in centri specializzati (1-3,7-9).

Trattamento e indicazioni

La gestione dei neonati con CLM è cambiata notevolmente negli ultimi anni. Le decisioni terapeutiche si basano sulla presenza o assenza di sintomi alla nascita. Il 25% dei neonati presenta distress respiratorio che

richiede intervento chirurgico precoce. Ascite, polidramnios e valori CVR > 0.84 sono associati a rischio maggiore di distress respiratorio post-natale. Il 75% dei neonati è asintomatico. La resezione in pazienti asintomatici è controversa. Alcuni optano per un approccio conservativo, dato che le infezioni nelle CLM sono rare (3-10% nei primi cinque anni). Altri preferiscono un intervento precoce per evitare infezioni gravi e complicanze. Circa il 30% dei pazienti con CPAM sviluppa infezioni o PNx, e il 50% delle malformazioni resecate oltre i 6 mesi mostra segni di infezione cronica. Infezioni ripetute rendono la chirurgia più complessa e aumentano morbilità e mortalità. La chirurgia elettiva precoce sfrutta la crescita compensatoria del polmone e riduce il rischio di complicanze infettive. I dati dell'American Pediatric Surgical Association (APSA) suggeriscono di operare entro i 6 mesi per migliorare i risultati respiratori e facilitare la rimozione del drenaggio toracico. Inoltre, non ci sono indicatori chiari per distinguere una CPAM da un blastoma, rendendo l'approccio conservativo rischioso. Solo l'enfisema lobare congenito segmentale asintomatico può essere trattato conservativamente con minor rischio (3-5,10).

Intervento chirurgico

La lobectomia è il trattamento d'elezione per malformazioni polmonari singole (CPAM e ISL). Recentemente, approcci "lung sparing" come segmen-

Il trattamento chirurgico precoce sfrutta la crescita compensatoria del polmone e riduce il rischio di complicanze di natura infettiva

tectomie e resezioni atipiche sono stati proposti per preservare il parenchima sano. La scelta tra lobectomia e chirurgia "lung sparing" dipende dalla necessità di rimuovere completamente la lesione e preservare il parenchima. Le resezioni atipiche possono comportare complicanze maggiori e una possibile persistenza di malformazione, rendendo la lobectomia una scelta più sicura e definitiva. Tecniche di resezione parziale sono indicate solo per malformazioni multilobari o bilaterali. Per malformazioni extralobari, come sequestri e cisti broncogene, è consigliata l'asportazione della sola malformazione. Gli interventi sono complessi e ad alto rischio perioperatorio, quindi devono essere eseguiti in centri specializzati con attrezzature adatte e un team esperto. Strumenti come la NIRS (Near-infrared spectroscopy) monitorano l'ossigenazione dei tessuti durante l'operazione. Si posizionano accessi venosi e un catetere arterioso, e il paziente viene posto in decubito laterale sul lato sano.

La toracotomia "muscle sparing" prevede un'incisione postero-laterale risparmiando i muscoli serrato anteriore e latissimus dorsi, riducendo dolore e rischi di deformità toraciche. Tuttavia, le tecniche mininvasive (MIS) stanno guadagnando popolarità per i loro benefici, come minori complicanze post-operatorie, ridotto dolore e migliori risultati estetici. La MIS, con strumenti sempre più ridotti, è ora possibile anche per pazienti molto piccoli, in centri con esperienza avanzata in chirurgia mininvasiva (3, 11-12).

Gestione post-operatoria

Nei centri specializzati la maggior parte dei pazienti si risveglia dall'a-

Disponibile anche per i pazienti più piccoli, la chirurgia mininvasiva riduce il dolore e le complicanze post-operatorie offrendo migliori risultati estetici

nestesia in sala operatoria o sala risveglio; solo alcuni necessitano terapia intensiva. Non sono necessari controlli radiologici precoci per pazienti clinicamente stabili. I pazienti vengono rialimentati precocemente secondo le linee guida ERAS (Enhanced Recovery After Surgery). L'uso del drenaggio toracico e l'analgesia post-operatoria sono ancora dibattuti. Il drenaggio, riservato a casi selezionati, può causare dolore, ridurre la mobilizzazione e aumentare il rischio di infezioni, ma può rilevare complicanze precoci come perdite aeree o sanguinamenti. I miglioramenti nel campo dell'analgesia consentono ormai dimissioni precoci (2^o-4^o giorno) senza aumentare il rischio di complicanze (11).

Follow-up e outcome

Dopo le dimissioni i pazienti vengono avviati ad un follow-up multidisciplinare in cui chirurghi pediatri, anestesisti, pediatri, fisioterapisti e pneumologi collaborano attivamente per una presa in carico completa, mirata allo studio nel tempo della funzionalità respiratoria residua e all'identificazione di eventuali complicanze precoci o a lungo termine sullo sviluppo della gabbia toracica.

Tra le figure dedicate alla presa in carico delle famiglie e dei bambini con CLM, può essere di grande beneficio anche quella dello psicologo clinico. In diverse realtà cliniche dove è pre-

Nel team multidisciplinare dedicato alla presa in carico dei bambini e delle famiglie risulta di grande beneficio anche la presenza di uno psicologo clinico

sente tale specialista, il supporto psicologico viene offerto ai genitori dal momento della diagnosi prenatale e lo psicologo accompagna e sostiene il nucleo familiare in tutte le fasi del percorso.

Le tempistiche e le modalità di follow-up clinico, funzionale e radiologico non sono a tutt'oggi chiaramente codificate. Al follow-up a 5-7 anni è stata dimostrata in molti pazienti una capacità polmonare pari a quella dei

pazienti non affetti da malformazioni polmonari, particolarmente nei pazienti sottoposti a chirurgia mininvasiva (4).

Conclusioni

Mentre la gestione delle CLM complicate è sostanzialmente standardizzata in età pre- e post-natale, non è ancora da tutti condiviso il percorso delle forme asintomatiche, sia per gli aspetti inerenti alla diagnosi che per il trattamento.

Ad oggi non sono stati effettuati studi randomizzati che supportino mediantemente evidenze statistiche le preferenze e i risultati dei singoli centri rispetto a timing e tecniche chirurgiche.

Vi è tuttavia un generale consenso degli esperti che anche le CLM asintomatiche, ad eccezione di CLE seg-

mentari, debbano essere reseccate prima dell'anno di vita del bambino per la prevenzione di possibili complicanze, anche severe.

È auspicabile che in futuro, con l'incremento della conoscenza della patologia e lo sviluppo di tecniche chirurgiche sempre più sicure ed efficaci, si possa giungere presto a dati definitivi.

Date la rarità e la complessità di questi bambini, le criticità della gestione clinica, l'evoluzione delle tecniche chirurgiche verso approcci sempre meno invasivi ma che richiedono specifiche curve di crescita, la necessità di un approccio multidisciplinare e di un follow-up a lungo termine, è raccomandabile che la gestione dei bambini con CLM avvenga presso centri altamente specializzati.

Bibliografia

1. Leblanc C, Baron M, Desselas E, et al. Congenital pulmonary airway malformations: state-of-the-art review for pediatrician's use. *Eur J Pediatr*. 2017;176(12):1559-1571.
2. Stocker L, Wellesley DG, Stanton MP, et al. The increasing incidence of foetal echogenic congenital lung malformations: an observational study. *Prenat Diagn*. 2015;35(2):148-153.
3. Pederiva F, Rothenberg SS, Hall N, et al. Congenital lung malformations. *Nat Rev Dis Primer*. 2023;9(1):60.
4. Zobel M, Gologorsky R, Lee H, Vu L. Congenital lung lesions. *Semin Pediatr Surg*. 2019; 28(4):150821.
5. Nasr A, Himidan S, Pastor AC, et al. Is congenital cystic adenomatoid malformation a premalignant lesion for pleuropulmonary blastoma? *J Pediatr Surg*. 2010;45(6):1086-9.
6. Crombleholme TM, Coleman B, Hedrick H, et al. Cystic adenomatoid malformation volume ratio predicts outcome in prenatally diagnosed cystic adenomatoid malformation of the lung. *J Pediatr Surg*. 2002;37(3):331-8.
7. Macchini F. Thoracoscopic resection of congenital pulmonary airway malformations: timing and technical aspects. *J Thorac Dis*. 2020; 12(8):3944-3948.
8. Macchini F, Borzani I, Cavalli S, et al. Thoracoscopic Resection of Congenital Lung Malformation: Looking for the Right Preoperative Assessment. *Eur J Pediatr Surg*. 2020;30(5):452-458.
9. Pio L, Gentilino V, Macchini F, et al. Congenital lung malformations: a nationwide survey on management aspects by the Italian Society of Pediatric Surgery. *Pediatr Surg Int*. 2024;40(1):53.
10. Yamataka A, Koga H, Ochi T, et al. Pulmonary lobectomy techniques in infants and children. *Pediatr Surg Int*. 2017;33:483-495.
11. Bonnard A. Thoracoscopic lobectomy for congenital pulmonary airway malformation: where are we in 2019? *Eur J Pediatr Surg*. 2020; 30(2):146-149.
12. Rothenberg SS, Middlesworth W, Kadennhe-Chiweshe A, et al. Two decades of experience with thoracoscopic lobectomy in infants and children: standardizing techniques for advanced thoracoscopic surgery. *J Laparoendosc Adv Surg Tech A*. 2015;25(5):423-8.



Jan Walter Schroeder, Linda Borgonovo

S.C. Allergologia e Immunologia, Dipartimento Medico Polispecialistico, ASST Grande Ospedale Metropolitano Niguarda, Milano

La granulomatosi eosinofila con poliangioite

La granulomatosi eosinofila con poliangioite (EGPA), precedentemente nota come sindrome di Churg-Strauss, è una vasculite necrotizzante sistemica coinvolgente vasi sanguigni di piccolo e medio calibro ed è caratterizzata da eosinofilia periferica, asma, rinosinusite con o senza polipi, e interessamento di altri organi.

L'EGPA è classificata tra le cosiddette vasculiti sistemiche ANCA-associate (autoanticorpi anti citoplasma neutrofilo), anche se la positività agli ANCA è presente solo nel 30-40% dei pazienti. Gli ANCA, generalmente della variante p-ANCA (mieloperoossidasi), possono aiutare a distinguere due differenti subset all'interno della EGPA. I pazienti con EGPA ANCA positivi presentano frequentemente manifestazioni come la mononeurite multipla, la glomerulonefrite a semi-lune e la porpora cutanea. Invece, i pazienti ANCA negativi presentano più frequentemente infiltrati polmonari, poliposi nasale, miocarditi e pleuriti. Altre manifestazioni cliniche come i sintomi sistemici (febbre, astenia, artromialgie e calo pon-

derale) hanno una distribuzione simile nei due sottotipi di EGPA.

I criteri classificativi sono stati appro-

vati nel 1990 dall'*American College of Rheumatology* (Tab. 1) e aggiornati nel 2022 (Tab. 2).

tab. 1 Criteri Classificativi ACR 1990

| |
|---|
| Asma |
| Infiltrati polmonari fugaci |
| Anomalie dei seni paranasali |
| Eosinofilia periferica >10% (>1.500) |
| Neuropatia periferica (mono o poli) |
| Istologia compatibile |
| >4 criteri su 6 classifica la malattia Sensibilità dell'85%, specificità del 99,7% |

Aspetti epidemiologici ed eziologici

L'EGPA, malattia rara, presenta tassi di incidenza e prevalenza tra i più bassi rispetto alle altre vasculiti sistemiche. Per quanto riguarda l'Europa, i dati del *French Vasculitis Study Group* dimostrano una prevalenza che varia da 10,7 a 13 casi per milione di abitanti, con un'incidenza pari a 0,5-0,8 nuovi casi per anno su un milione di abitanti. L'insorgenza può verificarsi in qualsiasi periodo della vita, sebbene l'esordio sia più comune in età adulta, con una media attorno ai 50 anni. I casi diagnosticati in età pediatrica sono molto rari.

tab. 2 Criteri classificativi 2022 American College of Rheumatology/European Alliance of Associations for Rheumatology

| | |
|--|----|
| Criteri clinici | |
| Patologia ostruttiva delle vie aeree | +3 |
| Polipi nasali | +3 |
| Mononeuropatia multipla | +1 |
| Criteri di laboratorio e biopsia | |
| Numero degli eosinofili nel sangue > 1x10 ⁹ /lit. | +5 |
| Infiammazione eosinofila extravascolare nella biopsia | +2 |
| Positività per C-ANCA o anticorpi anti proteinasi 3 (anti-PR3) | -3 |
| Ematuria | -1 |
| Questi criteri vengono applicati in presenza di una vasculite dei vasi piccoli e medi. Sommare i punteggi dei 7 criteri, se presenti. È necessario un punteggio ≥ 6 per la classificazione della granulomatosi eosinofila con poliangioite (EGPA). | |

L'EGPA, o sindrome di Churg-Strauss, è una vasculite sistemica dei piccoli-medi vasi, caratterizzata da asma, infiltrati polmonari transitori e ipereosinofilia

Asma, rinosinusite e formazione di polipi caratterizzano la fase prodromica di questa malattia autoimmune

Attualmente l'eziologia dell'E-GPA rimane ancora sconosciuta. Non è quindi chiara la causa che porta all'innescio dell'infiammazione eosinofila e all'attivazione non controllata del sistema immunitario con una tempesta citochinica. Accanto a una predisposizione genetica, si pensa che fattori ambientali, infezioni virali o l'utilizzo di determinati farmaci, possano giocare un ruolo trigger nell'attivazione della patologia.

Dal punto di vista fisiopatologico si osserva la comparsa di una vasculite innescata dagli ANCA e di un danno organico secondario all'infiltrazione tissutale degli eosinofili, con conseguente degranulazione e rilascio delle proteine [proteina cationica eosinofila (ECP), proteina maggiore basica (MBP), etc.] che provocano danni a livello dei tessuti e della circolazione, anche con eventi trombotici.

Si tratta di una malattia autoimmune che presenta tre fasi: la fase prodromica, caratterizzata da rinosinusite e asma, che evolve, dopo un periodo variabile da alcuni mesi fino a 8-10 anni, nella fase eosinofila, dominata da infiltrati eosinofili a livello tissutale e granulomi eosinofili extravascolari (**Fig.**

fig. 1 Polipi nasali

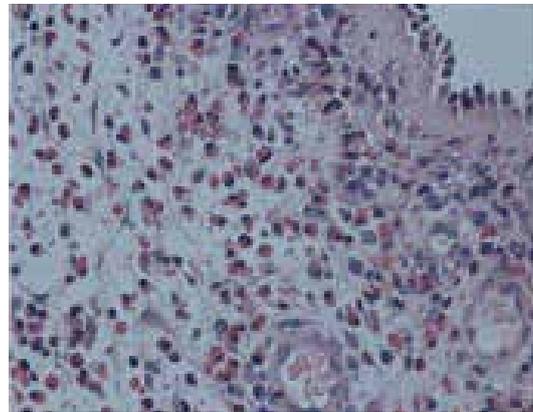


fig. 2 Broncoscopia con lavaggio broncoalveolare (BAL)

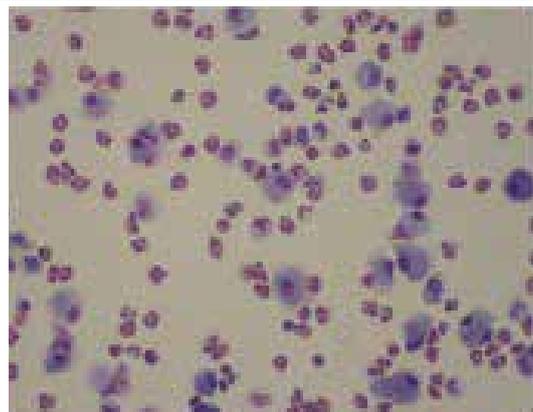
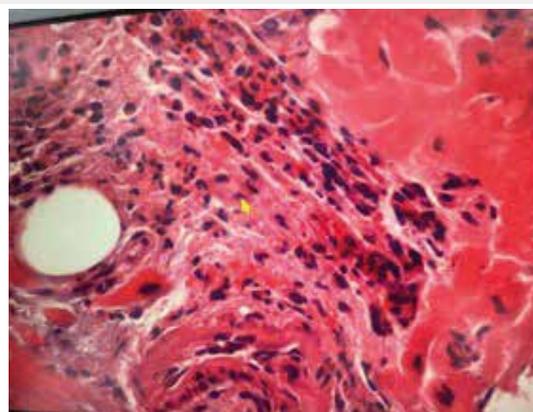


fig. 3 Biopsia miocardica



1-3), infiltrati polipi, interessamento polmonare e cardiomiopatia eosinofila, per arrivare alla fase vasculitica con importanti sintomi sistemici e interessamento organico (p.es. glomerulonefrite, neuropatia del sistema nervoso periferico e porpora palpabile).

Quadri clinici

I pazienti si presentano all'esordio della malattia con sintomi sistemici importanti come febbre, calo ponderale, artralgie, mialgie e astenia profonda associati a sintomi respiratori come tosse stizzosa, dispnea ingravescente fino all'insufficienza respiratoria. L'asma è presente nella quasi totalità dei pazienti con prevalente esordio in età adulta (late onset). A livello toracico si riscontrano spesso addensamenti polmonari multipli come da interstiziopatia (lesioni ground glass) (**Fig. 4-6**). Sintomi da rinosinusite sono presenti nell'85% dei pazienti e solo nel 30% si tratta di una forma atopica. Una parte consistente presenta polipi nasali che recidivano precocemente dopo l'intervento chirurgico. Possono associarsi altre manifestazioni gravi come una mononeuropatia multipla con coinvolgimento degli arti superiori e inferiori che si manifesta con parestesie, dolori intensi, ipostenia fino all'impossibilità di camminare o muovere le mani (tetraparesi). Il coinvolgimento neurologico può interessare anche il sistema nervoso centrale con ischemia cerebrale da trombosi di vasi cerebrali oppure da embolia a partenza cardiaca. Altre manifestazioni riguardano

il cuore che può essere coinvolto nel 30% dei pazienti con una miocardite eosinofila acuta da infiltrato eosinofilo, caratterizzata da un quadro clinico da insufficienza cardiaca fino allo shock cardiaco. In queste situazioni si manifestano anche trombi intracavitari che rappresentano un rischio per l'embolizzazione cerebrale. Inoltre si riconoscono spesso pericarditi con versamento e scollamento pericardico. Si associano frequentemente anche versamenti pleurici.

fig. 4 | **Infiltrati da interstiziopatia polmonare**



Ci sono quadri da infarto miocardico da trombosi eosinofila coronarica oppure da spasmo coronarico. I reni sono coinvolti maggiormente nei pazienti che presentano anche gli ANCA con insufficienza renale da glomerulonefrite.

Il tratto gastrointestinale è meno frequentemente coinvolto ma i pazienti presentano spesso dolori addominali, alterazioni dell'alvo e calo ponderale. Si possono riscontrare ulcere coliche e perforazione intestinale. A livello cutaneo può comparire una porpora palpabile ma anche orticaria o noduli cutanei che istologicamente evidenziano infiltrati eosinofili con segni di vasculite che, se presenti, favoriscono la diagnosi.

Diagnosi

La diagnosi deve essere formulata rapidamente perché la malattia può avere un decorso molto veloce e violento verso la fase vasculitica. Generalmente si tratta di persone con storia di asma, rinosinusite cronica, ipereosinofilia ematica ($\geq 1.500/\mu\text{l}$) nei quali compaiono sintomi acuti sistemici o a carico di un organo. I

Tra gli organi più colpiti vi sono i polmoni, dove si formano addensamenti di tipo interstiziale. Altri bersagli possono essere i reni, il cuore e l'intestino

valori degli eosinofili possono essere molto alti (fino a 20-30.000) come anche gli indici infiammatori (VES e PCR). Si riscontra spesso anche un aumento degli IgE totali, anche nei pazienti non allergici e aumenti dell'LDH e della beta-2-microglobulina. Nel 30% dei pazienti sono presenti i p-ANCA (mieloperossidasi). La diagnosi differenziale va posta soprattutto nei confronti di infezioni parassitarie, polmonite eosinofila, patologie mieloproliferative e sindrome ipereosinofila (HES).

Trattamento

La terapia nelle fasi acute è a base di cortisone ad alte dosi pari a 1 mg/kg/die di prednisone. In casi particolarmente aggressivi si inizia con boli di cortisone per ridurre rapidamente il livello degli eosinofili e limitare il danno tessutale e si aggiungono immunosoppressori come ciclofosfamide e methotrexate. Nelle forme ANCA positive può essere somministrato rituximab in aggiunta al cortisone. Si riduce quindi progressivamente il cortisone per arrivare al dosaggio minimo necessario per controlla-

fig. 5 | **Addensamenti polmonari**

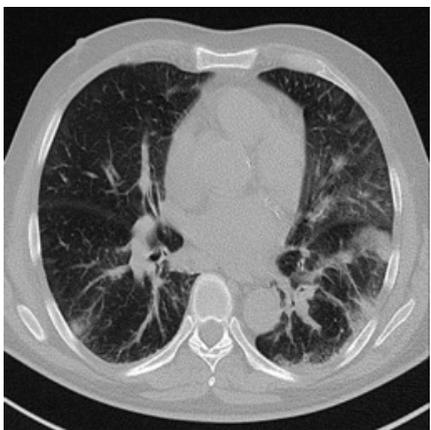
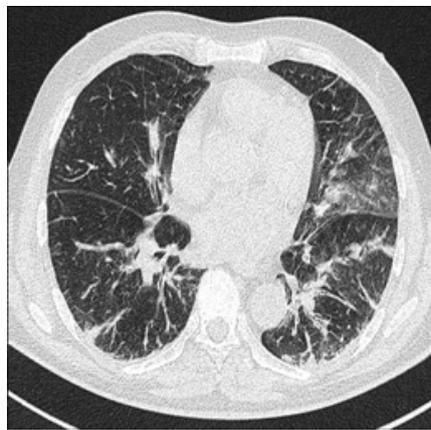


fig. 6 | **Lesioni ground glass**



La terapia iniziale è basata su cortisone ad alto dosaggio, spesso poi sostituito da nuovi farmaci biologici in grado di ridurre gli eosinofili

re la vasculite e i sintomi respiratori. Come terapia di mantenimento si possono associare metotrexato, azatioprina o micofenolato. Dal 2017 si introduce, in associazione allo steroide, mepolizumab (anticorpo monoclonale anti-IL-5) che porta ad una riduzione rapida degli eosinofili con un ottimo controllo dell'asma e della rinosinusite.

La prognosi è favorevole e le recidive, più frequenti nel primo anno dopo la diagnosi, sono rare nelle forme ben controllate dalla terapia medica e seguite regolarmente nei centri di riferimento per la EGPA. Con le nuove terapie biologiche si riducono inoltre molti effetti avversi causati dalla precedente terapia sistemica con corticosteroidi.

Conclusioni

Per questa patologia è particolarmente importante la collaborazione multidisciplinare, in quanto possono essere

La diagnosi non è semplice e il quadro clinico è complesso: per questo è richiesto l'intervento di una taskforce multidisciplinare di specialisti che prendano in carico il paziente

colpiti quasi tutti gli organi; è pertanto necessario assicurare la massima competenza e conoscenza da parte di specialisti, anche in collaborazione attiva con l'Associazione dei pazienti APACS APS (apacs-egpa.org).

Come per tutte le malattie rare è importante che i professionisti medici, specialisti e di medicina generale, siano a conoscenza dei possibili differenti quadri di presentazione della patologia, al fine di poter effettuare una corretta diagnosi. Gli specialisti potenzialmente coinvolti nella dia-

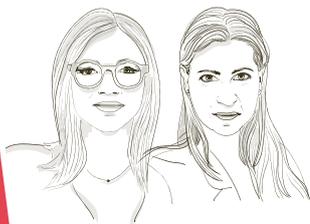
gnosi sono infatti numerosi, tra cui: lo Pneumologo per l'asma grave con interessamento nasale e l'ipereosinofilia, l'ORL per le forme recidivanti di poliposi nasale, l'Allergo-Immunologo e il Reumatologo per l'ipereosinofilia e la vasculite, il Nefrologo per le diverse forme di glomerulonefrite, il Cardiologo per la miocardite o la trombosi cardiaca, il Neurologo per la neuropatia con eosinofilia, il Medico del Pronto Soccorso per un quadro clinico complesso associato a ipereosinofilia.

Anche il MMG è fortemente coinvolto, in quanto può osservare inizialmente il paziente e le sue successive manifestazioni cliniche.

È molto utile inoltre l'applicazione di un PDTA condiviso tra i diversi attori, per uniformare il percorso diagnostico, terapeutico e riabilitativo dei pazienti, che vede la forte collaborazione tra paziente e medico in questo percorso assistenziale a volte impegnativo.

Bibliografia

- Trivoli G, Terrier B, Vaglio A. Eosinophilic granulomatosis with polyangiitis: understanding the disease and its management. *Rheumatology* 2020;59:ii84-iii94.
- Schroeder JW, Folci M, Sinico RA, et al. Anti-neutrophil cytoplasmic antibodies positivity and anti-leukotrienes in eosinophilic granulomatosis with polyangiitis: A retrospective monocentric study on 134 patients. *Int Arch Allergy Immunol*. 2019;180:64-71.
- Wechsler ME, Akuthota P, Jayne D, et al. Mepolizumab or placebo for eosinophilic granulomatosis with polyangiitis. *New Engl J Med*. 2017;376:1921-32.
- Bettiol A, Schroeder JW, Emmi G, et al. Mepolizumab for Eosinophilic Granulomatosis with Polyangiitis: a European multicenter observational study. *Arthritis Rheumatol*. 2022;74(2):295-306.
- Groh M, Pagnoux C, Baldini C, et al. Eosinophilic granulomatosis with polyangiitis (Churg-Strauss)(EGPA) Consensus Task Force recommendations for evaluation and management. *Eur J Intern Med*. 2015;26(7):545-53.
- Wechsler ME, Hellmich B, Roufosse F, et al. Unmet needs and evidence gaps in hypereosinophilic syndrome and eosinophilic granulomatosis with polyangiitis. *J Allergy Clin Immunol*. 2023;151(6):1415-1428.
- Furuta S, Iwamoto T, Nakajima H. Update on eosinophilic granulomatosis with polyangiitis. *Allergol Int*. 2019;68(4):430-436.
- Emmi G, Bettiol A, Durante E, et al. Evidence-Based Guideline for the diagnosis and management of eosinophilic granulomatosis with polyangiitis. *Nat Rev Rheumatol*. 2023;19(6):378-393.



Nuove frontiere diagnostiche nella malattia di Pompe: lo screening neonatale

La malattia di Pompe (MP) è una malattia autosomica recessiva con un'incidenza stimata di 1:40.000 - 1:146.000, causata da un difetto dell' α -glucosidasi acida lisosomiale (GAA), che determina l'accumulo generalizzato di glicogeno lisosomiale, con una sintomatologia progressiva a carico dei muscoli scheletrici e cardiaco (1). La malattia è caratterizzata da un ampio spettro fenotipico; si distinguono classicamente forme a esordio infantile (IOPD), le più gravi, che nei primi mesi di vita presentano cardiomiopatia ipertrofica, ipotonia muscolare progressiva ed una prognosi infausta con morte precoce per insufficienza cardiorespiratoria entro i primi 1-2 anni di vita, e forme a esordio tardivo (LOPD), che si possono manifestare a qualsiasi età con una debolezza muscolare progressiva (Tab. 1). L'impatto clinico e l'età di esordio sono determinati principalmente dall'attività enzimatica GAA residua. I pazienti IOPD presentano un'attività enzimatica residua molto ridotta (<3%) o assente mentre nei pazienti LOPD l'attività della GAA è variabilmente ridotta (3-30%), con una corrispondente ampia variabilità delle manifestazioni cliniche, dell'età di insorgenza e decorso (2).

La diagnosi viene stabilita dalla evidenza di un deficit dell'attività GAA

confermata dall'analisi molecolare del gene. Il tetrasaccaride urinario (Glc4), derivato dalla degradazione del glicogeno, è un biomarcatore specifico di accumulo, nel contesto della ridotta attività GAA.

La terapia enzimatica sostitutiva (ERT) con GAA umano ricombinante (rhGAA) ha modificato in modo significativo la storia naturale della malattia. La risposta favorevole alla terapia è fortemente dipendente dall'inizio precoce della stessa. Nella IOPD, la ERT deve essere iniziata il prima possibile poiché ritardi anche di giorni possono influenzare i risultati. Nei pazienti con LOPD la ERT è associata a risultati migliori se iniziata prima che si verifichi un danno muscolare irreversibile (3,4).

La rarità della MP e la sovrapposizione delle manifestazioni cliniche con altre condizioni determinano un importante ritardo diagnostico, per cui lo stato funzionale del paziente è spesso già gravemente compro-

Per il trattamento di questa patologia è disponibile la terapia enzimatica sostitutiva, ma per ottenere i risultati migliori è essenziale la diagnosi precoce

messo al momento della diagnosi. Lo screening neonatale (SN) sembra essere la migliore strategia per l'identificazione precoce e presintomatica dei pazienti affetti, soprattutto nei casi IOPD, ed in assenza di una storia familiare.

Screening neonatale per la malattia di Pompe

I principali fattori che supportano l'attuazione di programmi di SN per la MP includono lo sviluppo di nuove promettenti opzioni terapeutiche, i progressi nelle tecnologie, oltre che la spinta emergente da parte di portatori di interesse; tuttavia l'istituzione diffusa del programma rimane impegnativa e per alcuni aspetti controversa. I programmi di SN per la MP sono già attivi in diversi paesi (ad esempio, negli Stati Uniti, Taiwan, Giappone) (5-7) e la malattia di Pompe è stata aggiunta al pannello di screening universale raccomandato (*Recommended Uniform Screening Panel, RUSP*) dagli Stati Uniti nel 2015 (7). In Italia la malattia di Pompe è oggetto di screening neonatale soltanto in alcune regioni, ma è possibile che tale programma venga esteso nel prossimo futuro sull'intero territorio nazionale.

La proposta di attuazione di programmi di SN per la MP è basata sulla

tab. 1 **Classificazione e fenotipi clinici nei pazienti con malattia di Pompe**

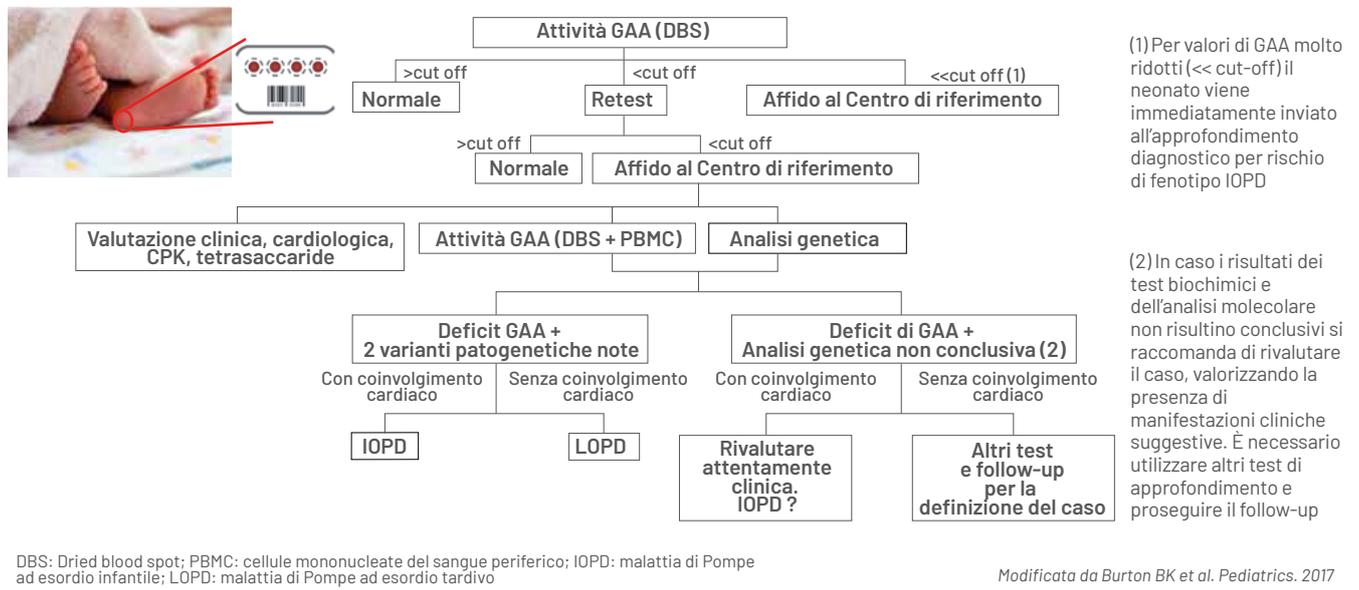
| | IOPD | | LOPD |
|------------------------------------|--|--|--|
| | Forma classica | Forma non classica | |
| Età di esordio | < 12 mesi | < 2 anni | > 2 anni |
| Coinvolgimento cardiaco | Cardiomiopatia ipertrofica ECG: intervallo PR breve; alto voltaggio del complesso QRS; aritmie Insufficienza cardiorespiratoria | Possibile cardiomiopatia lieve | In genere nessun coinvolgimento cardiaco Aritmie |
| Coinvolgimento polmonare | Insufficienza respiratoria secondaria a coinvolgimento diaframmatico con necessità di ventilazione notturna | Possibile insufficienza respiratoria secondaria a coinvolgimento diaframmatico con necessità di ventilazione notturna | Coinvolgimento diaframmatico con riduzione della FVC (> in posizione distesa) Apnea ostruttiva e altri disturbi respiratori del sonno |
| Coinvolgimento muscolo-scheletrico | Severa e progressiva ipotonia | Ipotonia progressiva | Miopia prossimale progressiva Ortopnea Intolleranza all'esercizio Dolori e crampi muscolari Segno di Gowers Scapole alate (33%) Lordosi lombare (66%) Scoliosi (33%) |
| Coinvolgimento SNC | Normale sviluppo cognitivo o lieve ritardo; possibile successivo declino, specialmente anomalie della velocità di elaborazione e difficoltà di apprendimento Alterazioni della sostanza bianca Epilessia (raro) Ipoacusia neurosensoriale | Normale sviluppo cognitivo o lieve ritardo; possibile successivo declino, specialmente anomalie della velocità di elaborazione e difficoltà di apprendimento Alterazioni della sostanza bianca Epilessia (raro) Ipoacusia neurosensoriale | Ipoacusia neurosensoriale |
| Funzione motoria | Severo ritardo nel raggiungimento delle tappe dello sviluppo motorio e/o regressione motoria | Severo ritardo nel raggiungimento delle tappe dello sviluppo motorio e/o regressione motoria | Sviluppo motorio normale nella maggior parte dei pazienti Necessità di ausili per deambulazione e/o sedia a rotelle dopo esordio dei sintomi |
| Altro | Infezioni respiratorie ricorrenti Lieve epatomegalia Macroglossia Alterazioni del linguaggio (insufficienza velare) Disfagia Ipoacusia trasmissiva e neurosensoriale Errori di rifrazione (miopia e astigmatismo) e nistagmo | Infezioni respiratorie ricorrenti Possibile epatomegalia lieve Possibile macroglossia Alterazioni del linguaggio (insufficienza velare) Disfagia Ipoacusia trasmissiva e neurosensoriale Errori di rifrazione (miopia e astigmatismo) e nistagmo | Ipotonia dei muscoli facciali e della lingua, incompetenza labiale Ptosi spesso asimmetrica (22%) Palato stretto e malocclusione di III classe Disartria secondaria a miopatie dei muscoli bulbari Problemi gastrointestinali (GI) - Diarrea Debolezza dei muscoli pelvici e conseguente incontinenza urinaria e fecale Interessamento osseo con rischio di osteopenia/osteoporosi (potenzialmente secondario a ridotta mobilità) Cifoscoliosi secondaria alla miopia, lordosi, scapole alate Dolicoectasia Aneurismi intracranici (circolazione anteriore e vertebro-basilare) e aortici |
| Laboratorio | Aumento dei livelli di AST/ALT, LDH, aumento dei livelli di creatina chinasi (CK) e BNP | Aumento dei livelli di AST/ALT, LDH, aumento dei livelli di creatina chinasi (CK) | Aumento dei livelli di AST/ALT, LDH, aumento dei livelli di creatina chinasi (CK) |

possibilità tecnica di misurare l'attività della GAA su gocce di sangue essiccato su carta bibula (dried-blood-spot, DBS), con diverse metodiche (spettrometria di massa tandem, fluorimetria, microfluidica digitale) (8) e sulla disponibilità dal 2006 di una ERT, e di ulteriori enzimi di nuova generazione recentemente approvati al commercio o prossimi alla approvazione.

Dal punto di vista strettamente tecnico esistono alcune difficoltà che vanno considerate nella implementazione dei programmi, quali la degradazione dell'enzima esposto a temperature non controllate durante il trasporto dei DBS dal punto nascita al laboratorio centralizzato per lo screening, la possibile diluizione del campione esposto ad elevata umidità, l'incapacità del test di distinguere le pseudodeficienze, l'assenza di biomarcatori affidabili, misurabili su DBS. Per quanto considerato, l'analisi contemporanea di più enzimi lisosomiali può essere di aiuto nella determinazione della qualità del campione, evidenziando la riduzione aspecifica di più attività enzimatiche in campioni leucodepleti o esposti a calore e umidità elevati (8), mentre l'analisi genetica rimane fondamentale per il riconoscimento delle pseudodeficienze (varianti alleliche che riducono l'attività della GAA ma che non causano la MP).

È opportuno ricordare che il dosaggio enzimatico su DBS rappresenta solo un test di

Fig. 1 Algoritmo diagnostico proposto nello screening neonatale per malattia di Pompe



L'analisi genetica è essenziale per la conferma diagnostica, la prognosi con predizione del fenotipo e dello stato CRIM, il counselling familiare

screening e non è sufficiente per una diagnosi definitiva(9)(Fig. 1).

Presenza in carico, conferma diagnostica, management e follow-up

A seguito della positività allo screening neonatale, il neonato deve essere affidato al Centro clinico di riferimento dello screening per la presa in carico, la conferma diagnostica e la valutazione del fenotipo, attraverso l'integrazione di differenti elementi clinici, biochimici e molecolari (Fig. 1). La diagnosi deve essere confermata dal dosaggio enzimatico della GAA in almeno uno dei seguenti omogenati cellulari: linfociti del sangue periferico, colture di fibroblasti da biop-

sia cutanea, biopsia muscolare. La possibilità di una pseudodeficienza di GAA deve essere presa in considerazione per l'interpretazione del test biochimico (10) e l'utilizzo di specifici substrati e tessuti per l'analisi può permettere una migliore risoluzione tra pazienti affetti e non affetti (11). L'analisi molecolare del gene GAA dovrebbe seguire o accompagnare il saggio enzimatico per la conferma diagnostica e il successivo counselling genetico-familiare. È stata descritta una correlazione genotipo-fenotipo che può, inoltre, fornire informazioni utili per la valutazione del fenotipo e della prognosi (1). La combinazione dell'analisi dell'attività enzimatica e della conferma genetica rappresenta il gold standard diagnostico. In rari casi non conclusi dai metodi di sequenziamento convenzionale o di nuova generazione possono essere necessari metodi molecolari aggiuntivi per identificare le varianti, come test di splicing genetico, MLPA, analisi di minigeni, analisi

di array SNP e sequenziamento Sanger mirato (12). Per la valutazione del fenotipo ed il riconoscimento dei pazienti IOPD appare importante eseguire una valutazione clinica completa, cardiologica con ECG ed ecocardiogramma, oltre che il dosaggio di alcuni biomarcatori riconosciuti di danno muscolare (CK, AST, ALT, LDH nel sangue) e di accumulo quale il tetrasaccaride (Glc4) nelle urine. Nei pazienti con fenotipo IOPD i risultati dell'analisi molecolare e la valutazione dello stato CRIM (Cross-Reactive Immunologic Material) dovranno essere disponibili in tempi molto rapidi, tali da consentire la tempestiva introduzione della ERT in associazione

Per la diagnosi definitiva è necessario combinare l'analisi dell'attività enzimatica con l'analisi molecolare del gene GAA

ne ad un opportuno protocollo di immunomodulazione, mentre il riconoscimento presintomatico di pazienti LOPD in età neonatale garantisce la definizione di un follow-up periodico mirato e l'inizio della terapia all'insorgenza dei primi sintomi.

I benefici dei programmi di screening neonatale

Il vantaggio principale dello SN per la MP è la possibilità di ridurre l'odissea diagnostica, soprattutto nei pazienti LOPD, ed introdurre la ERT prima di danni tissutali irreversibili.

Lo SN fornisce inoltre vantaggi secondari relativi alla conoscenza del rischio riproduttivo in coppie di portatori, consentendo scelte informate in merito alla futura pianificazione familiare; alla migliore comprensione della reale prevalenza di malattia, che

appare meno rara di quanto finora riportato ed alla maggiore comprensione della storia naturale nelle forme LOPD.

Questioni aperte

L'identificazione dei falsi positivi e la conseguente incertezza prognostica causano a breve termine un aumento dell'ansia tra i genitori dei neonati richiamati, mentre non ci sono danni documentati a lungo termine. L'uso proposto di second-tier test di tipo molecolare potrebbe ridurre il tasso di falsi positivi e facilitare la refertazione dei veri positivi (13).

Avendo la potenzialità di identificare in età neonatale anche pazienti LOPD nei quali la sintomatologia clinica si sarebbe manifestata più tardi nella vita, lo SN apre una serie di problematiche irrisolte di natura etica, perché

Grazie allo screening neonatale è possibile ridurre l'odissea diagnostica, soprattutto nei pazienti affetti da forme ad esordio infantile, e introdurre precocemente la ERT

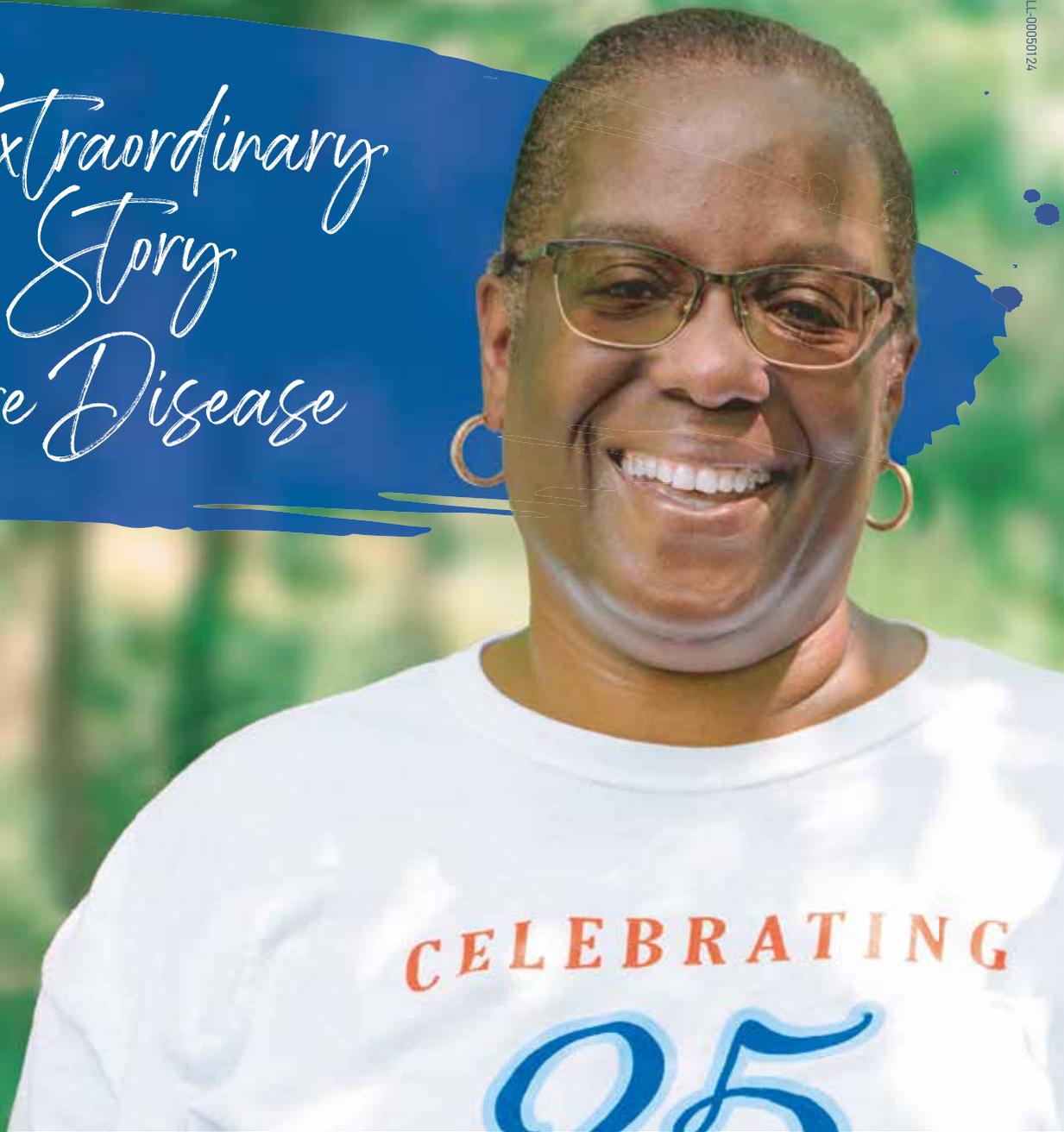
la diagnosi da screening determina un processo di medicalizzazione anticipato, che si accompagna ad un aumento dell'ansia e dello stress genitoriale, nell'attesa del riconoscimento del momento giusto per l'inizio della terapia enzimatica (14).

È auspicabile che in futuro l'identificazione di migliori biomarcatori per la previsione del fenotipo e la personalizzazione del follow-up e trattamento di questi pazienti possano migliorare questi aspetti non risolti (15).

Bibliografia

- van der Ploeg AT, Reuser AJ. Pompe's disease. *Lancet*. 2008;372(9646):1342-53.
- Hagemans MLC, Winkel LPF, Hop WCJ, et al. Disease severity in children and adults with Pompe disease related to age and disease duration. *Neurology*. 2005; 64(12): 2139-41.
- Kishnani PS, Corzo D, Nicolino M, et al. Recombinant human acid α -glucosidase: Major clinical benefits in infantile-onset Pompe disease. *Neurology*. 2007; 68(2): 99-109.
- van der Ploeg AT, Clemens PR, Corzo D, et al. A Randomized Study of Alglucosidase Alfa in Late-Onset Pompe's Disease. *N. Engl. J. Med.* 2010; 362(15): 1396-406.
- Chien YH, Hwu WL, Lee NC. Newborn screening: Taiwanese experience. *Ann Transl Med*. 2019;7(13):281.
- Graganiello V, Pijnappel PWW, Burlina AP, et al. Newborn screening for Pompe disease in Italy: Long-term results and future challenges. *Mol Genet Metab Rep*. 2022;33:100929.
- Singh S, Ojodu J, Kemper AR, et al. Implementation of Newborn Screening for Conditions in the United States First Recommended during 2010-2018. *Int J Neonatal Screen*. 2023; 6;9(2):20.
- Gelb MH, Turecek F, Scott CR, Chamoles NA. Direct multiplex assay of enzymes in dried blood spots by tandem mass spectrometry for the newborn screening of lysosomal storage disorders. *J Inher Metab Dis*. 2006;29(2-3):397-404.
- Burton BK, Kronn DF, Hwu WL, Kishnani PS; Pompe Disease Newborn Screening Working Group. The Initial Evaluation of Patients After Positive Newborn Screening: Recommended Algorithms Leading to a Confirmed Diagnosis of Pompe Disease. *Pediatrics*. 2017;140(Suppl 1):S14-S23.
- Labrousse P, Chien YH, Pomponio RJ, et al. Genetic heterozygosity and pseudodeficiency in the Pompe disease newborn screening pilot program. *MolGenet Metab*. 2010;99(4):379-83.
- Niño MY, Wijgerde M, de Faria DOS, et al. Enzymatic diagnosis of Pompe disease: lessons from 28 years of experience. *Eur J Hum Genet*. 2021;29(3):434-446.
- In 't Groen SLM, de Faria DOS, Iuliano A, et al. Novel GAA Variants and Mosaicism in Pompe Disease Identified by Extended Analyses of Patients with an Incomplete DNA Diagnosis. *Mol Ther Methods Clin Dev*. 2020;17:337-348.
- Sawada T, Kido J, Nakamura K. Newborn Screening for Pompe Disease. *Int J Neonatal Screen*. 2020;6(2):31.
- Schoser B, van der Beek NAME, Broomfield A et al. Start, switch and stop (triple-S) criteria for enzyme replacement therapy of late-onset Pompe disease: European Pompe Consortium recommendation update 2024. *Eur J Neurol*. 2024;31(9):e16383.
- Tarallo A, Carissimo A, Gatto F, et al. microRNAs as biomarkers in Pompe disease. *Genet Med*. 2019;21(3):591-600.

*An Extraordinary
Story
in Rare Disease*



Amicus is committed to improving the lives of patients and families affected by rare and orphan disease.





La diagnosi funzionale nelle malattie rare: uno sforzo decisivo

Uno dei mantra del mondo delle malattie rare è la necessità di una messa in campo di ogni sforzo e risorsa tecnologica volti a raggiungere nel più breve tempo possibile la cosiddetta "diagnosi" nel paziente con sospetta malattia rara. I progressi recenti e galoppanti della genomica vanno in questa direzione, consentendo di raggiungere diagnosi non sospettabili sul piano clinico ed estremamente rare in termini di prevalenza.

Ciò che viene raggiunta attraverso questi innovativi percorsi è quella che più correttamente definiamo "diagnosi eziologica" le cui implicazioni prognostiche, di counselling genetico, di follow-up assistenziale e, in alcuni casi, terapeutiche sono ben note. Chi vive quotidianamente in contatto con questi pazienti sa perfettamente quanto questo risultato, pur importante anche sul piano emotivo, spesso non offra tutte le risposte alle molte domande che la famiglia ed il paziente si pongono, a volte a causa della estrema rarità della condizione stessa, a volte in conseguenza della sua variabilità di espressione clinica che alcuni casi (come ad esempio nel caso della sindrome di Cornelia de Lange) può essere particolarmente ampia (1).

Il tema dominante, non appena la diagnosi eziologica viene raggiunta, è quello dell'attivazione di una terapia mirata (ove raramente esiste), o, quantomeno, del percorso di follow-up più adeguato volto ad intercettare, diagnosticare precocemente e trattare tutte quelle comorbidità mediche che caratterizzano la storia naturale della specifica condizione. Esempi eclatanti in questo senso sono rappresentati dalle sindromi cancer predisposing quali la sindrome di Beckwith Wiedemann (2) o la sindrome di Costello (3). L'obiettivo di questi percorsi è indiscutibilmente

quello di minimizzare, fin dove possibile, l'impatto della condizione sulla qualità della vita della persona che ne è affetta. Ad una prima superficiale lettura quindi, le condizioni ultra-rare, a storia naturale del tutto sconosciuta, o le persone ancora nel pieno dell'odissea diagnostica, a diagnosi eziologica assente, non avrebbero alcuna speranza di poter accedere a percorsi di follow-up e di trattamento migliorativo. A superare questo inaccettabile emporio viene in aiuto il concetto di diagnosi funzionale.

La diagnosi funzionale sintetizza la valutazione approfondita di diverse aree del funzionamento pediatrico e riflette il grado di funzionalità del bambino

Tale diagnosi è la risultante della sistematica valutazione di tutte quelle aree del funzionamento pediatrico (accrescimento staturò-ponderale, problematiche deglutitorie, nutrizionali, gastro intestinali, respiratorie, ortopediche, cardiologiche, endocrinologiche, nefro-urologiche, visive, uditive, comunicative, cognitive ecc.) che possono essere analizzate analiticamente in ogni singola persona indipendentemente dalla presenza o meno di una diagnosi eziologica e che, nel loro insieme, descrivono il grado di funzionamento di quello specifico bambino (4).

La **tabella 1** riporta un elenco di domande guida volte ad indagare la maggior parte degli ambiti significativi relativi alla definizione di una diagnosi funzionale. La diagnosi funzionale rappresenta quindi una sorta di identikit, di ritratto individuale, che astrae la persona dalla condizione di cui è affetto (nota, più o meno rara, o ignota) e la descrive nella sua unicità, nei suoi punti di forza e di debolezza, nelle sue poten-

zialità e nei suoi limiti. Nei quadri clinici in cui non esiste una terapia specifica efficace la diagnosi funzionale è quella che ci guida nella impostazione dell'iter assistenziale più adeguato per quella persona.

Se ben ci pensiamo, inoltre, l'importanza e la bellezza della diagnosi funzionale è che, a differenza del determinismo genetico per sua natura immodificabile della diagnosi eziologica, è una diagnosi che costantemente evolve nel tempo, in positivo o in negativo, a seconda dell'efficacia di tutta una serie di interventi di natura sanitaria, riabilitativa, sociale, relazionale ecc. a cui la singola persona viene esposta nel suo percorso di vita.

Nei quadri clinici in cui non vi è una terapia specifica efficace la diagnosi funzionale permette di impostare l'iter assistenziale più adeguato per quella persona

La diagnosi funzionale peraltro non va in contrasto con i potenziali programmi di follow-up e/o terapeutici condizione specifici, ma, anzi, si integra con essi nell'ottica di una personalizzazione delle cure, in qualche modo "sartorializzate" sulla singola persona. E ancora, una diagnosi funzionale adeguata ed un conseguente piano assistenziale efficiente

tab. 1 Domande guida per una diagnosi funzionale completa

| | |
|--|--|
| <ul style="list-style-type: none"> • Come cresce? • Come/cosa mangia? • Come deglutisce? • Come si scarica? • Ha altri problemi gastrointestinali? • Come respira? • Ha infezioni ricorrenti? • Le malformazioni congenite sono in follow-up adeguato? • È stato correttamente vaccinato? • Come dorme (questionario sonno)? | <ul style="list-style-type: none"> • Ha dolore? • Come vede? • Come sente? • Come comunica? • Come si muove? • Ha problemi ortopedici? • Ha problemi odontoiatrici? • Ha crisi epilettiche? • Usa device? • Mostra comportamenti problematici? |
|--|--|

rappresentano i presupposti fondamentali affinché quella persona, senza diagnosi eziologica o affetta da una condizione ultra-rara, possa mantenere il livello di efficienza migliore possibile in attesa che la ricerca generi eventuali percorsi terapeutici mirati.

Da ultimo, ma non per ultimo, la definizione della diagnosi funzionale è uno sforzo clinico che può essere messo in atto da qualunque professionista abbia una visione olistica della persona che ha di fronte e può essere verificata/aggiornata con una periodicità definita nel corso del follow-up (5).

In sintesi, se la diagnosi eziologica ci indica il binario su cui si muoverà il paziente, la diagnosi funzionale ci descrive il singolo treno che si muove su quel binario ad una sua propria velocità; e ben sappiamo che per tutti è molto più importante l'incedere del treno rispetto alla traiettoria del binario su cui viaggia.

Bibliografia

1. Kline AD, Moss JF, Selicorni A, et al. Diagnosis and management of Cornelia de Lange syndrome: first international consensus statement. *Nat Rev Genet.* 2018;19(10):649-666.
2. Brioude F, Kalish JM, Mussa A, et al. Expert consensus document: Clinical and molecular diagnosis, screening and management of Beckwith-Wiedemann syndrome: an international consensus statement. *Nat Rev Endocrinol.* 2018;14(4):229-249.
3. Gripp KW, Morse LA, Axelrad M, et al. Costello syndrome: Clinical phenotype, genotype, and management guidelines. *Am J Med Genet A.* 2019;179(9):1725-1744.
4. Zampino G, Selicorni A. La pediatria della disabilità. *Prospettive in Pediatria* 2010; 40 (159-160):89-101.
5. Selicorni A, Zampino G. La pediatria della disabilità: tutti convocati. *MR La Rivista Italiana delle Malattie Rare.* 2021; (1):13-14. <https://www.malattierare.eu/pages/rivista/La-pediatria-della-disabilita-tutti-convocati-idA4>



Il naso che "parla": la rinorrea cronica come segnale di una malattia rara sistemica

Paziente maschio di 57 anni, con storia di asma bronchiale, ricoverato per un peggioramento dell'ostruzione nasale, rinorrea ed edema palpebrale e facciale. Durante il ricovero veniva riscontrata una sovrainfezione da *Pseudomonas aeruginosa* a livello sinusale, una marcata eosinofilia (5760/ μ L) e un incremento moderato dei marcatori di flogosi (PCR 1.56 mg/dl). La TAC del massiccio facciale mostrava l'impegno flogistico delle fosse nasali, mentre la TAC del torace rivelava opacità "ad albero in fiore" a livello dei lobi inferiori.

Dopo essere stati chiamati in consulenza consigliavamo di effettuare alcuni esami di laboratorio per valutare una possibile patologia autoimmune ed una biopsia della mucosa nasale.

Gli esami immunologici evidenziavano una positività dei p-ANCA (489 CU); i restanti test immunologici sono invece risultati tutti negativi. La biopsia evidenziava una spiccata flogosi ad impronta linfoplasmacellulare e granulocitaria eosinofila, quadro compatibile con una diagnosi di granulomatosi con poliangerite eosinofila (EGPA) nota anche come sindrome di Churg-Strauss.

Visto l'importante coinvolgimento delle alte e basse vie aeree, il paziente è stato trattato inizialmente con tre boli da 500 mg di metilprednisolone EV per ottenere una rapida soppressione dell'infiam-

La presenza di asma, eosinofilia marcata, positività per p-ANCA, coinvolgimento delle vie aeree superiori e inferiori e l'assenza di altre cause evidenti supportano la diagnosi di EGPA

mazione acuta e controllare i sintomi più gravi. Successivamente, è stato avviato un regime di prednisone partendo da un dosaggio di 50 mg/die e raggiungendo un dosaggio di mantenimento di 5 mg/die in circa 3 mesi. Una riduzione così rapida dello steroide è stata ottenuta grazie all'associazione con rituximab 375 mg/m² (4 somministrazioni + 2) secondo uno schema introdotto per la prima volta dal nostro gruppo nel 2004 per il trattamento della vasculite crioglobulinemica ed oggi adottato a livello internazionale per il trattamento di molte patologie autoimmuni sistemiche (1).

Dopo l'inizio della terapia, il paziente ha riportato un miglioramento significativo dei sintomi, con riduzione dell'edema facciale, della rinorrea e della tosse. L'eosinofilia è diminuita raggiungendo valori normali dopo alcune settimane. La TAC di controllo ha mostrato una riduzione dell'impegno flogistico a livello delle fosse nasali e dei polmoni. Il paziente è attualmente in follow-up presso il nostro Centro ed ha iniziato, su indicazione pneumologica, un trattamento con mepolizumab per controllare l'asma.

Diagnosi

L'EGPA è una vasculite sistemica rara, caratterizzata dalla triade asma, eosinofilia e vasculite (2). La diagnosi si basa su criteri clinici e di laboratorio. Nel nostro paziente, la presenza di asma, eosinofilia marcata, la positività per p-ANCA, coinvolgimento delle vie aeree superiori e inferiori e l'assenza di altre cause evidenti supportano la diagnosi di EGPA.

Diagnosi differenziale

La diagnosi differenziale dell'EGPA include altre vasculiti, l'ipereosinofilia idiopatica, e malattie in-

tab. 1 **Diagnosi differenziale dell'EGPA (sindrome di Churg-Strauss)**

| Diagnosi differenziale | Caratteristiche distintive |
|---|---|
| Granulomatosi eosinofila con poliangioite (EGPA) | Coinvolgimento delle alte e basse vie aeree con riscontro di granulomi eosinofili alla biopsia e possibile coinvolgimento cardiaco. Positività p-ANCA |
| Granulomatosi con poliangioite (GPA) | Coinvolgimento renale, delle vie aeree superiori e polmonare. Presenza di granulomi ma non di eosinofilia. Positività c-ANCA |
| Vasculite da ipersensibilità | Associazione con farmaci o infezioni, possibile eosinofilia (generalmente non marcata), assenza di asma |
| Sindrome ipereosinofila idiopatica | Eosinofilia persistente senza causa evidente, assenza di vasculite. Il coinvolgimento cardiaco e la splenomegalia sono piuttosto frequenti |
| Malattie infettive (parassitosi, infezioni fungine) | Presenza di agenti infettivi identificabili |
| Malattie neoplastiche (linfoma, leucemia) | Presenza di cellule atipiche all'esame emocromocitometrico o alla biopsia |

fettive e neoplastiche (3). La **tabella 1** illustra le caratteristiche più tipiche delle diverse patologie.

Terapia e follow-up

La terapia dell'EGPA si basa sull'utilizzo di corticosteroidi come trattamento di prima linea per indurre la remissione della malattia.

Nei casi più gravi o refrattari, o quando si vuole ridurre rapidamente la dose di corticosteroidi per attenuarne gli effetti collaterali, si ricorre a immunosoppressori classici come ciclofosfamida, azatioprina o metotrexato o biologici come rituximab,

un anticorpo monoclonale che riduce gli eosinofili, bloccando l'IL-5, ha offerto nuove opzioni terapeutiche, soprattutto nei pazienti con EGPA associata ad asma grave (3).

Conclusioni

Questo caso sottolinea l'importanza di un alto indice di sospetto per l'EGPA nei pazienti con asma, eosinofilia e sintomi sistemici (4). Una diagnosi tempestiva e un trattamento adeguato sono cruciali per prevenire complicanze gravi e migliorare la qualità di vita dei pazienti.

Dopo l'avvio della terapia il paziente ha riportato un miglioramento significativo dei sintomi ed è attualmente trattato con mepolizumab per il controllo dell'asma

un anticorpo monoclonale che induce una importante deplezione dei linfociti B. Negli ultimi anni, l'introduzione di altri farmaci biologici come mepolizumab,

Bibliografia

1. Roccatello D, Baldovino S, Rossi D, et al. Long-term effects of anti-CD20 monoclonal antibody treatment of cryoglobulinaemic glomerulonephritis. *Nephrol Dial Transplant.* 2004;19(12):3054-61.
2. White J, Dubey S. Eosinophilic granulomatosis with polyangiitis: A review. *Autoimmun Rev.* 2023;22(1):103219.
3. Emmi G, Bettiol A, Gelain E, et al. Evidence-Based Guideline for the diagnosis and management of eosinophilic granulomatosis with polyangiitis. *Nat Rev Rheumatol.* 2023;19(6):378-393.
4. Asano K, Ueki S, Tamari M, et al. Adult-onset eosinophilic airway diseases. *Allergy.* 2020;75(12):3087-3099.



Malattia di Erdheim-Chester: un caso clinico complesso

Nel luglio 2020 un uomo di 70 anni si presentava al Pronto Soccorso per dolore addominale. L'anamnesi patologica remota era caratterizzata da diabete insipido, ipertensione arteriosa, ipertrofia prostatica benigna, depressione e disturbi della memoria. La TC dell'addome non mostrava reperti patologici che spiegassero il dolore addominale, mentre al contrario evidenziava lesioni osteosclerotiche della pelvi e della porzione prossimale dei femori, ipertrofia prostatica con densità non uniforme e ispessimento bilaterale della fascia perirenale.

La TC del torace mostrava abbondante versamento pericardico (spessore 5 cm), trattato con pericardiocentesi in urgenza. La TC con contrasto e la RMN dell'addome e della pelvi confermavano i reperti descritti.

La scintigrafia ossea marcata con tecnezio-99m evidenziava un'intensa captazione bilaterale della diafisi omerale destra, della testa omerale sinistra, delle diafisi femorali e tibiali bilateralmente e delle creste iliache. La 18-FDG PET confermava le stesse aree ossee di iperaccumulo. Gli esami ematochimici mostravano lieve anemia ipocromica-normocitica, lieve incremento di VES e PCR, PSA libero e totale nella norma. I mesi successivi il paziente iniziava a lamentare un dolore osseo diffuso.

Le radiografie di omeri, femori, gambe e bacino

Il coinvolgimento multiorgano da parte del danno fibrotico associato a rimodellamento osseo, presenza di versamento pericardico, diabete insipido e dolore sono elementi di sospetto di ECD

documentavano aree di iperdiafania circondate da osteosclerosi. Il periostio appariva ispessito. Tali lesioni hanno fatto sorgere il sospetto di carcinoma prostatico metastatizzante le ossa o di malattia di Paget. Tre biopsie ossee hanno tuttavia mostrato reperti non diagnostici.

Il paziente è giunto nel nostro ambulatorio di Malattie Metaboliche Rare dell'AOUP Policlinico "Paolo Giaccone" nel marzo 2021 per un sospetto di osteopatia metabolica. Alla visita sono stati notati xante-

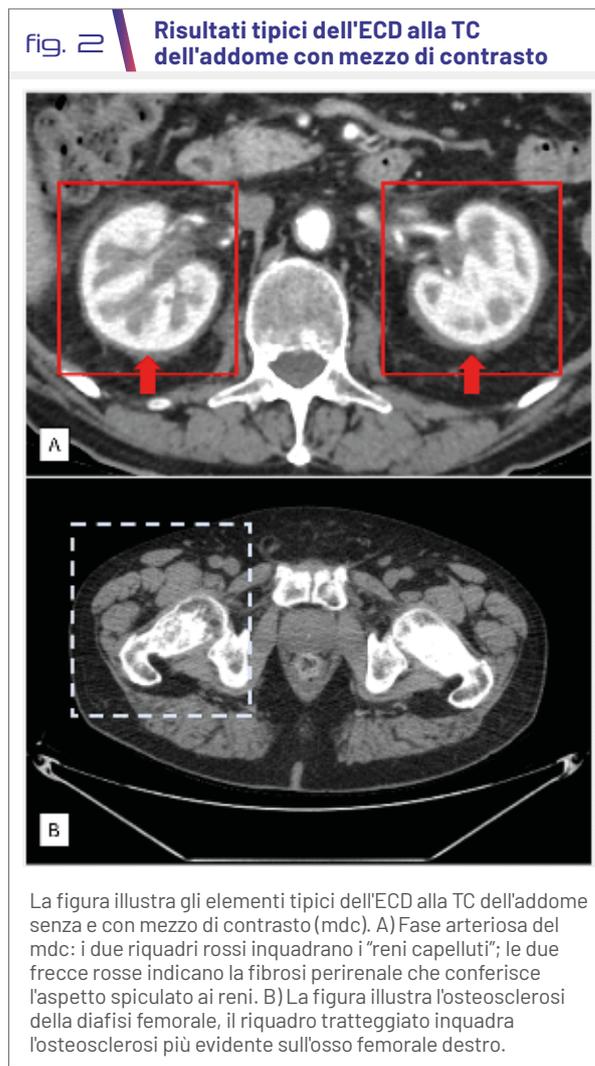
fig. 1 | Risonanza magnetica cerebrale



Il riquadro tratteggiato mostra il rimodellamento diffuso del clivus e dell'osso etmoide. La figura è stata acquisita in sequenze pesate T2.

lasmi palpebrali. La RMN cerebrale ha mostrato un diffuso rimodellamento osteostrutturale del clivus, dell'osso etmoide e dei seni mascellari, ma non ha documentato lesioni parenchimali nell'ipofisi compatibili con il diabete insipido (Fig. 1). Una nuova TC torace-addome con mezzo di contrasto ha mostrato tessuto fibroso perirenale, lungo la fascia para-renale anteriore e posteriore, con aspetto

L'infiltrazione istiocitaria dello spazio retroperitoneale può produrre una irregolarità del profilo renale, definito hairy kidney, e riscontrabile alla TC addome



spiculato, come da "reni capelluti", esteso al tratto ureterale prossimale con un parziale effetto compressivo (Fig. 2A). Sono state descritte anche un'osteosclerosi delle ossa lunghe del bacino e dei segmenti metadiafisari di femori e omeri bilateralmente (Fig. 2B). È stata quindi sospettata diagnosi clinica di malattia di Erdheim-Chester (ECD). La biopsia cutanea degli xantelasmi di maggio 2021 ha documentato l'infiltrazione di istiociti schiumosi CD68 (+), Cd1a (-), BRAFV600E (-) (1). Nonostante i risultati negativi dell'analisi immunohistochimica, è stata eseguita valutazione genetica presso l'Istituto Meyer di Firenze, che ha identificato la mutazione BRAFV600E.

È stata quindi praticata la terapia mirata con vemurafenib (BRAF-inibitore), previa approvazione del comitato etico dell'ospedale.

Due settimane dopo il farmaco è stato sospeso a causa della comparsa di un rash eritemato-papulare diffuso sul tronco e sugli arti, come da scheda tecnica del farmaco (2). L'eruzione è regredita in pochi giorni con una terapia a base di steroidi e antistaminici, ma il paziente ha rifiutato di riprendere il farmaco.

ECD: descrizione clinica

Il caso presentato mostra molte delle manifestazioni cliniche della ECD, come lesioni ossee osteosclerotiche, diabete insipido, versamento pericardico e fibrosi perirenale. L'osteosclerosi bilaterale delle ossa lunghe alla metadiafisi rappresenta la manifestazione più frequente della ECD, interessando l'80-95% dei pazienti (3). Le lesioni ossee possono essere rilevate mediante raggi X, TC, RMN, scintigrafia ossea o PET. La scintigrafia ossea con ^{99m}Tc-MDP è utile per differenziare la ECD da altre malattie sclerotiche. Le diagnosi alternative da prendere in considerazione includono osteomielite, malattia di Paget, malattia di Grave, linfoma, sarcoidosi, metastasi e malattie da accumulo di lipidi.

L'infiltrazione istiocitaria dello spazio retroperitoneale nell'ECD porta spesso a un ispessimento bilaterale diffuso dei tessuti molli perirenali con un pattern definito "rene capelluto o hairy kidney", che è altamente suggestivo di malattia (4). Il 44% dei pazienti con coinvolgimento peri-renale sviluppa nel tempo insufficienza renale.

Tra i disturbi del sistema nervoso centrale si annoverano le sindromi cerebellari e piramidali, crisi epilettiche, cefalee, deficit cognitivi, paralisi dei nervi cranici, segni neuropsichiatrici. Il diabete insipido centrale rappresenta la prima manifestazione clinica della ECD nel 25-48% dei casi e può svilupparsi diversi anni prima della diagnosi (5).

La malattia del pericardio è un reperto tipico dell'ECD. Il versamento massivo, come nel nostro caso, è raro (6). Manifestazioni cutanee, quali xantelasma palpebrale e lesioni papulo-nodulari, malattie interstiziali polmonari, della tiroide, mammella e linfonodi possono pure presentarsi (7).

Diagnosi

La diagnosi richiede sia elementi clinici sia reperti istopatologici (8). I segni istopatologici della ECD consistono nell'infiltrazione dell'organo da parte di istiociti schiumosi o carichi di lipidi, insieme a fibrosi e cellule di Touton. L'immunoistochimica mostra un profilo caratteristico delle cellule ECD: CD68, CD163 e fattore XIIIa positivi, CD1a e CD207 negativi, S-100 (+) (9). L'analisi immunoistochimica per la colorazione BRAFV600E rileva la proteina mutante nel 50% dei casi. Tuttavia, nei casi di immunoistochimica negativa è preferibile eseguire indagini genetiche per confermare/rilevare la mutazione corretta, come è accaduto nel nostro paziente (5).

Trattamento

Le terapie attuali sono personalizzate in base al rilevamento di mutazioni specifiche. La *Food and Drug Administration* (FDA) ha approvato vemurafenib come terapia di prima linea per i pazienti portatori della mutazione BRAFV600E, mentre l'*Agenzia Europea dei Medicinali* (EMA) non ha approvato il trattamento, che viene quindi somministrato off-label (10). Tra gli eventi avversi di vemurafenib possono presentarsi cancro della pelle (carcinoma a cellule

L'osteosclerosi bilaterale delle ossa lunghe alla metadiaphisi rappresenta la manifestazione più frequente, interessando l'80-95% dei pazienti

Nella metà dei casi l'analisi immunoistochimica per la colorazione BRAFV600E rileva la proteina mutante, tuttavia, nei casi con esito negativo è preferibile eseguire la valutazione genetica

squamose, melanoma o altri), reazioni di ipersensibilità cutanea, disturbi epatici e renali, sindrome di Stevens-Johnson e necrolisi epidermica tossica (11, 12). Il nostro paziente ha mostrato un rash cutaneo maculo-papulare dopo due settimane dall'inizio della terapia, regredito con gli steroidi. Secondo la scheda tecnica, in questi casi il farmaco deve essere temporaneamente sospeso (2). Nel nostro caso, il farmaco è stato sospeso definitivamente per scelta personale del paziente.

Cobimetinib, inibitore di MEK, rappresenta un'alternativa terapeutica a vemurafenib, poiché più del 25% dei pazienti presenta anche mutazioni attivanti la via MAPK (MAP2K1, KRAS e NRAS) diverse da BRAFV600E.

Questo farmaco ha dimostrato di essere sicuro ed efficace nella stabilizzazione della malattia in pazienti con mutazione BRAFV600E che hanno manifestato eventi avversi (tra cui la sindrome DRESS) dopo il trattamento con vemurafenib (13). Il nostro paziente ha comunque rifiutato questa opzione terapeutica.

Conclusioni

Il presente caso clinico evidenzia come la diagnosi di ECD possa essere sfuggente. Il contemporaneo coinvolgimento multiorgano da parte del danno fibrotico associato al rimodellamento osseo dovrebbe presto far sospettare l'esistenza di un'unica patologia a cui ricondurre tutte le manifestazioni. Inoltre, la contemporanea presenza di versamento pericardico, diabete insipido, fibrosi retroperitoneale e dolore dovrebbe far sorgere il sospetto di ECD.

La divulgazione e quindi la conoscenza di queste rare entità cliniche può permettere al clinico di fare la diagnosi corretta. Una diagnosi precoce, seguita da una terapia tempestiva, è infatti essenziale per modificare la storia naturale della malattia.

Bibliografia

1. Costa IBSDS, Costa FAS, Bittar C, et al. Cardiac Tamponade as the First Manifestation of Erdheim-Chester Disease. *JACC CardioOncol.* 2020;2(2):324-328.
2. https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/zelboraf-epar-product-information_it.pdf
3. Goyal G, Young JR, Koster MJ, et al. The Mayo Clinic Histiocytosis Working Group. The Mayo Clinic Histiocytosis Working Group Consensus Statement for the Diagnosis and Evaluation of Adult Patients With Histiocytic Neoplasms: Erdheim-Chester Disease, Langerhans Cell Histiocytosis, and Rosai-Dorfman Disease. *Mayo Clin Proc.* 2019; 94(10):2054-2071.
4. Dion E, Graef C, Haroche J, et al. Imaging of thoracoabdominal involvement in Erdheim-Chester disease. *AJR Am J Roentgenol.* 2004;183(5):1253-60.
5. Emile JF, Ablu O, Fraitag S, et al. Revised classification of histiocytoses and neoplasms of the macrophage-dendritic cell lineages. *Blood.* 2016; 127(22):2672-81.
6. Yoon M, Lee SH, Shim HS, Kang SM. Erdheim-Chester disease presenting as an intracardiac mass and pericardial effusion confirmed by biopsy: a case report. *Eur Heart J Case Rep.* 2021;5(10):ytab351.
7. Papo M, Emile JF, Maciel TT, et al. Erdheim-Chester Disease: a Concise Review. *Curr Rheumatol Rep.* 2019;21(12):66.
8. Haroche J, Cohen-Aubart F, Amoura Z (2020): Erdheim-Chester disease. *Blood.* 2020;135(16):1311-1318.
9. Diamond EL, Dagna L, Hyman DM, et al. Consensus guidelines for the diagnosis and clinical management of Erdheim-Chester disease. *Blood.* 2014;124(4):483-92.
10. Cohen Aubart F, Emile JF, Carrat F, et al. Targeted therapies in 54 patients with Erdheim-Chester disease, including follow-up after interruption (the LOVE study). *Blood.* 2017;130(11):1377-1380.
11. Brychtová M, Vlachová M, Gregorová J, et al. Erdheim-Chester disease. *Klin Onkol.* 2021; 34(6):434-439.
12. Starkebaum G, Hendrie P. Erdheim-Chester disease. *Best Pract Res Clin Rheumatol.* 2020;34(4):101510.
13. Cohen Aubart F, Emile JF, Maksud P, et al. Efficacy of the MEK inhibitor cobimetinib for wild-type BRAF Erdheim-Chester disease. *Br J Haematol.* 2018; 180(1):150-153.



Sindrome di Koolen-de Vries

G. è una secondogenita nata da gravidanza gemellare monocoriale monoamniotica, da genitori sani non consanguinei. Nata da taglio cesareo all'età gestazionale di 33 settimane, peso alla nascita 1.860 g, APGAR 9/9. Alimentata via sondino naso gastrico (SNG) e ricoverata in Terapia intensiva neonatale (TIN) per 3 settimane; a 2 mesi posta diagnosi di laringomalacia e reflusso gastroesofageo (RGE). A 3 anni comparsa di crisi tonico-cloniche, responsive a valproato.

G. condivide con la gemella l'ipotono e il ritardo psicomotorio, più accentuato nel linguaggio.

A 10 anni, quando giungono al nostro Centro per la presa in carico, la diagnosi è chiara: la loro storia, il naso piriforme, le fessure palpebrali strette e l'astigmatismo ci convincono sia sindrome di Koolen-de Vries.

La sindrome

La sindrome di Koolen-de Vries (KdVS), anche nota come microdelezione 17q21.31, è una condizione genetica rara multisistemica, caratterizzata da ritardo psicomotorio/disabilità intellettiva, ipotonia, caratteristiche facciali tipiche. Il quadro può associarsi a malformazioni congenite, epilessia, disturbi del visus. Il primo caso fu descritto nel 2006, ad oggi ne sono noti oltre 200.

Elementi di sospetto

La KdVS va sospettata in presenza di disabilità intellettiva lieve-moderata, dismorfismi e ipotono nella prima infanzia con difficoltà di alimentazione. Le note dismorfiche distintive sono il volto allungato con rime palpebrali strette e upslanting, epicanto, ptosi, naso piriforme con punta bulbosa e radice nasale ampia e alta, columella lunga, orecchie grandi e

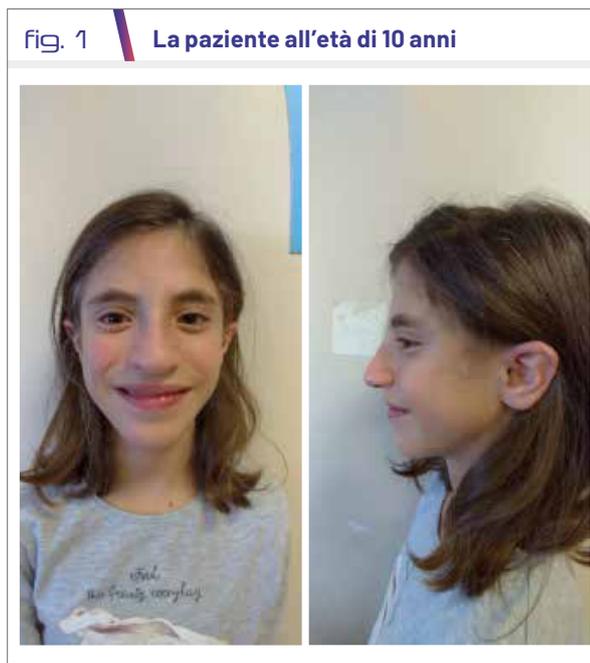
prominenti (**Fig. 1**). Le dita sono tipicamente lunghe e affusolate. Il sospetto clinico è rafforzato dalla presenza di anomalie muscolo-scheletriche, cardiache, genito-urinarie, alterazioni del visus o epilessia.

Criteri diagnostici

Attualmente non vi è un consensus sui criteri diagnostici della KdVS. La gestalt indirizza il sospetto, ma la conferma deriva dal riscontro genetico di delezione cromosomica/mutazione a carico del gene *KANSL1* che ne determina l'aploinsufficienza.

Auxologia

Pur essendo spesso scarsa nella prima infanzia per le difficoltà di alimentazione, la crescita tende a re-



La gestalt indirizza il sospetto diagnostico, ma la conferma deriva dal riscontro genetico di delezione cromosomica/mutazione a carico del gene KANSL1 che ne determina l'aploinsufficienza

golarizzarsi nelle epoche successive ed è raro il riscontro di bassa statura nell'adulto.

Malformazioni maggiori

Non esiste una malformazione patognomonica.

Circa il 40% dei pazienti mostra un coinvolgimento cardiaco, prevalentemente difetto inter-atriale (DIA)/ difetto inter-ventricolare (DIV).

Il criptorchidismo è la malformazione genito-urinaria più comune (50% dei maschi affetti); seguono reflusso vescico ureterale, ipospadia, idronefrosi e, meno frequentemente, doppio ristretto renale, pielectasia, macrorchidismo. Rari i casi di nefropatia da reflusso associati ad ipertensione. Rare malformazioni del SNC (ventricolomegalia, ipo/aplasia del corpo calloso, malformazioni tipo Arnold-Chiari 1, idrocefalo, emorragie intraventricolari).

Complicanze mediche associate

Epilessia e disturbi del visus interessano circa metà della popolazione. Le crisi, generalizzate o cloniche unilaterali, sono di norma responsive ai farmaci e vanno indagate mediante EEG in sonno-veglia. I casi neurologicamente più compromessi possono sottendere malformazioni del SNC.

I difetti visivi più comuni sono miopia e strabismo; rari i casi di ipovisus da causa malformativa (cataratta congenita, atrofia ottica) o danno centrale. Talvolta è presente ipoacusia, di solito trasmissiva.

Circa l'80% dei pazienti con KdVS presenta problematiche muscolo-scheletriche di entità variabile a carico di rachide (scoliosi/cifosi), torace (pectus

excavatum/carinatum), piedi (piattismo, piede cavo/torto) ed articolazioni (lussazione d'anca, iperlassità legamentosa). Segnalati casi di tracheo/laringomalacia.

Sviluppo psicomotorio

È presente ritardo psicomotorio che evolve in disabilità intellettiva lieve-moderata con maggiore compromissione dell'area del linguaggio. Tipica nella prima infanzia, l'ipotonia (> 80%) causa suzione ipovalida. Pur migliorando con la crescita, l'ipotonia può ancora condizionare scialorrea, difficoltà nella gestione dei pasti (masticazione, deglutizione) e delle secrezioni respiratorie con ricorrenza delle infezioni. I bambini presentano spesso un temperamento socievole e affettuoso. In adolescenza si segnalano problematiche neuropsicologiche [ansia, disturbo da deficit di attenzione/iperattività (ADHD), comportamenti stereotipati] ed evoluzione talvolta in età adulta in senso psichiatrico o regressivo.

Difetto genetico

La sindrome è causata dall'aploinsufficienza del gene *KANSL1*, localizzato sul cromosoma 17 nella regione q21.31, determinata da una delezione dell'intera regione cromosomica (80% dei casi) o da una mutazione loss-of-function a carico del gene, tipicamente *de novo*. Benché la del17q21.31 provochi la perdita di altri quattro geni, di cui due (*CRHR1*, *MAPT*) coinvolti in processi di neurodegenerazione, *KANSL1* sembra essere il main gene responsabile.

La conferma diagnostica avviene mediante sequenziamento diretto del gene *KANSL1* (in caso di forte sospetto clinico) o mediante array-CGH.

Sostegno

Dal 2016 esiste l'associazione Kool Kids *KANSL1* Italia (www.koolkidsitalia.org), nata per offrire sostegno, informazione e condivisione di esperienze alle famiglie di bambini affetti da KdVS.

Bibliografia

- Koolen DA, Pfundt R, Linda IK, et al. The Koolen-de Vries syndrome: a phenotypic comparison of patients with a 17q21.31 microdeletion versus a *KANSL1* sequence variant. *Eur J Hum Genet.* 2016;24(5):652-9.
- Koolen DA, Morgan A, de Vries BBA. Koolen-de Vries Syndrome. 2010 Jan 26 [updated 2023 Feb 2]. In: Adam MP, Feldman J, Mirzazadeh GM, et al. *GeneReviews*® [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993-2024. PMID: 20301783.
- Sharp AJ, Hansen S, Selzer RR, et al. Discovery of previously unidentified genomic disorders from the duplication architecture of the human genome. *Nat Genet.* 2006;38(9):1038-42.



Malattie cardiovascolari in pazienti con ipercolesterolemia familiare omozigote: differenze di genere

L'ipercolesterolemia familiare omozigote (HoFH) è un raro disordine congenito a trasmissione autosomica semi-dominante caratterizzata da livelli estremamente elevati di colesterolo LDL (LDL-C) sin dalla nascita, associati ad insorgenza precoce di malattie cardiovascolari su base aterosclerotica (ASCVD) (1). Il trattamento convenzionale prevede la terapia di combinazione con statine ad alta efficacia ed ezetimibe, con frequente necessità dell'utilizzo dell'aferesi lipoproteica per il mancato raggiungimento del goal di LDL-C raccomandato. Considerata la modesta riduzione dei livelli di LDL-C utilizzando la terapia convenzionale, la ricerca si è concentrata nell'individuare nuovi target terapeutici e ha permesso di sviluppare farmaci innovativi da utilizzare per ridurre i livelli di LDL-C (come evolocumab, lomitapide, evinacumab) (1).

L'esposizione ad elevati livelli di LDL-C e il rischio cardiovascolare è molto più elevato nei pazienti con HoFH rispetto a quello dei pazienti con ipercolesterolemia familiare eterozigote (HeFH). Tra i pazienti con HeFH, si registra nel sesso femminile un ritardo diagnostico e terapeutico con minore utilizzo della terapia di combinazione statina/ezetimibe che si traduce in un minor raggiungimento del goal di LDL-C e un peggiore outcome cardiovascolare. Inoltre, nelle donne sono stati registrati periodi prolungati di sospensione della terapia ipolipemizzante ascrivibili anche al periodo della gravidanza. La mancanza di dati sulle differenze di genere nei pazienti omozigoti ha spinto l'HoFH International Clinical Collaborators registry, il registro più grande e con dettaglio di dati clinici sull'HoFH, a ricercare potenziali differenze tra donne e uomini con HoFH nell'età di diagnosi, fattori di rischio, trattamento ed esiti di ASCVD (2).

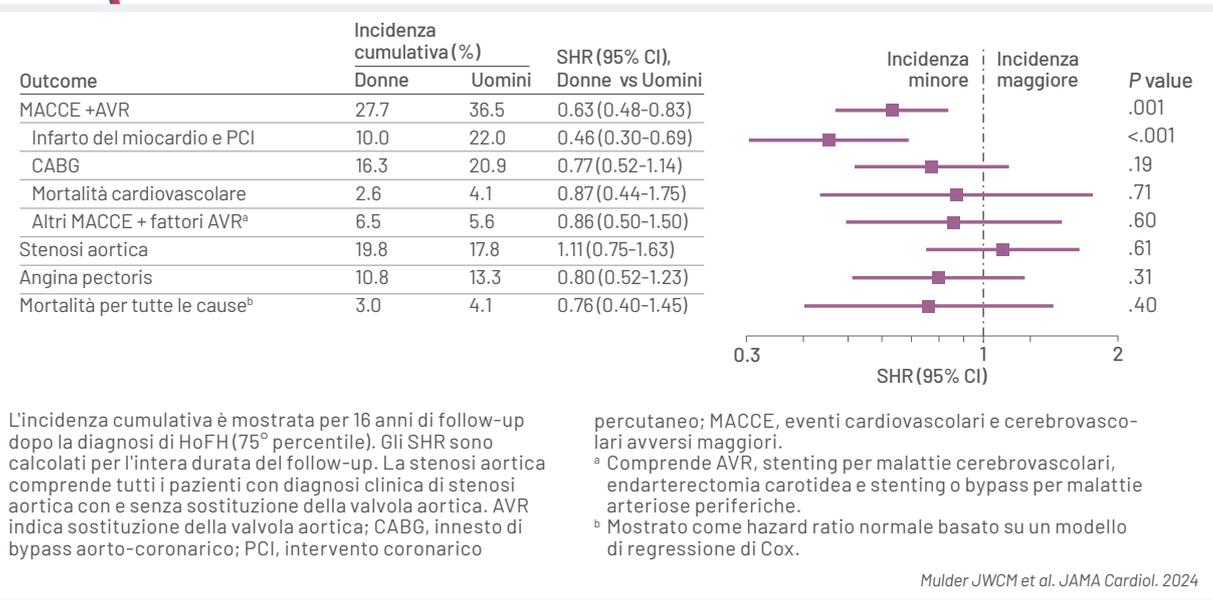
Esiste una differenza di genere?

Mulder JWCM et al. non hanno descritto differenze di sesso per età di diagnosi, livelli di LDL-C alla diagnosi e in corso di trattamento, nella scelta dei farmaci e nell'intensità della terapia ipolipemizzante. Tuttavia, il fumo di sigaretta è un fattore di rischio meno comune tra le donne. Il rischio di ASCVD risulta elevatissimo in entrambi i sessi, con simile età di insorgenza del primo evento anche se è stata descritta una differenza statisticamente significativa con una maggiore prevalenza ed incidenza di infarto del miocardio (IM) e procedure di rivascolarizzazione percutanea (PCI) negli uomini, che è analoga a quella osservata nella popolazione generale (Fig. 1). Nella popolazione generale, le donne hanno un rischio minore di ASCVD prima della menopausa (3), con ritardo di presentazione del primo evento cardiovascolare maggiore di circa 7-10 anni.

Analogamente, anche le donne con HoFH in età premenopausale, che sono state prese in considerazione in questa survey, presentano un minore rischio di ASCVD che risiede probabilmente in una certa protezione ormonale cardiovascolare. Per esempio, gli estrogeni sono stati collegati a un aumento dell'attività delle LDL-R e della stabilità della placca (4). D'altro canto, è possibile che la diagnosi di IM sia sottostimata nelle donne, analogamente a quanto riportato in precedenti studi di popolazione

Sul più grande dataset globale di pazienti con HoFH è stata eseguita la ricerca di potenziali differenze tra donne e uomini nell'età di diagnosi, fattori di rischio, trattamento ed esiti di ASCVD

fig. 1 Distribuzione degli Hazard Ratio per sesso per gli end-point cardiovascolari dopo diagnosi di HoFH



Nonostante alcune differenze di genere, le donne e gli uomini con HoFH condividono caratteristiche simili riguardo all'età alla diagnosi e ai livelli di LDL-C, mentre la prevalenza di IM è inferiore nelle donne rispetto agli uomini

generale che hanno osservato che le donne soffrono più frequentemente di IM silenti o non diagnosticati. I principali limiti dell'analisi di Mulder JWCM et al. sono rappresentati dal fatto che il registro HICC comprende solamente pazienti con HoFH diagnosticati e in trattamento dal 2010 e non rappresentativi di tutte le regioni del mondo, dalla mancanza di dati su fattori di rischio specifici per sesso (es. per le donne l'età al menarca), dalla mancanza di inter-

valli di follow-up regolari che ostacolano l'analisi del rischio ASCVD nel tempo.

Conclusioni e prospettive future

L'elevatissimo rischio di ASCVD prematura a cui sono esposti i pazienti HoFH suggerisce l'importanza di diagnosi e trattamento precoci. Gli studi fin ora condotti non hanno osservato differenze di genere nella diagnosi, nella esposizione ai fattori di rischio o nel trattamento.

Sebbene la prevalenza e l'incidenza di IM e PCI sia risultata più elevata negli uomini, l'età di insorgenza e l'incidenza delle altre manifestazioni di ASCVD è comparabile tra i due sessi. Tali differenze necessitano di ulteriori ricerche per meglio comprendere i fenomeni sottostanti ed in particolar modo per attenzionare i fattori di rischio ASCVD specifici per le donne e l'impatto della menopausa.

Bibliografia

1. Cuchel M, Raal FJ, Hegele RA, et al. 2023 Update on European Atherosclerosis Society Consensus Statement on Homozygous Familial Hypercholesterolaemia: new treatments and clinical guidance. *Eur Heart J.* 2023;44(25):2277-2291.
2. Mulder JWCM, Tromp TR, Al-Khnifsawi M, et al. Sex Differences in Diagnosis, Treatment, and Cardiovascular Outcomes in Homozygous Familial Hypercholesterolemia. *JAMA Cardiol.* 2024;9(4):313-322.
3. Tsao CW, Aday AW, Almarazooq ZI, et al. Heart disease and stroke statistics-2022 update: a report from the American Heart Association. *Circulation.* 2022;145(8):e153-e639.
4. Yerly A, van der Vorst EPC, Baumgartner I, et al. Sex-specific and hormone-related differences in vascular remodelling in atherosclerosis. *Eur J Clin Invest.* 2023;53(1):e13885.



Neridronato intramuscolare: quando una nuova via di somministrazione può rivoluzionare la vita dei pazienti

Uno degli obiettivi strategici delle politiche sanitarie, concretizzato con il DM 77/2002 (1) e sostenuto anche dai finanziamenti del PNRR (2), è la riforma dell'assistenza territoriale, finalizzata a spostare il baricentro dall'ospedale al territorio, per offrire sempre più risposte di prossimità ai cittadini.

Ciò risulta di particolare importanza soprattutto per i pazienti che non possono raggiungere l'ospedale in autonomia, oppure per quelli affetti da patologie rare ed invalidanti, che si trovano talvolta costretti a dover affrontare difficoltà logistiche ed organizzative non indifferenti per ricevere il trattamento. Molto spesso questi malati devono infatti sostenere trattamenti prolungati nel tempo, che possono esclusivamente essere erogati presso le strutture sanitarie pubbliche. È il caso dei pazienti affetti da algodistrofia (3), rara patologia multisistemica e multisintomatica, caratterizzata in particolare da intenso dolore, che può finanche comportare disabilità funzionali. Prima della disponibilità della formulazione intramuscolo, neridronato, essenziale nella gestione della patologia, e senza dimenticare l'osteogenesi imperfetta e la malattia di Paget, era disponibile unicamente in formulazione endovenosa e poteva essere somministrato solamente presso le strutture ospedaliere. Da un punto di vista tecnico, infatti, l'unica formulazione di neridronato indicata per il trattamento dell'algodistrofia (100 mg concentrato per soluzione endovenosa) era classificata in "Classe H" (4), ovvero era un farmaco ad esclusivo uso ospedaliero.

Dall'agosto 2022, AIFA ha ammesso al rimborso anche la formulazione intramuscolo di neridronato (25 mg soluzione iniettabile), classificandola in "Classe A" (5) e rendendola così disponibile nelle farmacie territoriali. La nuova formulazione, rendendo possi-

Grazie alla recente disponibilità di neridronato im, oggi i pazienti con algodistrofia possono assumere la terapia a domicilio, superando problemi logistici e di accesso connessi alla somministrazione limitata al solo contesto ospedaliero

bile la gestione domiciliare della terapia, ha pertanto davvero rivoluzionato la vita di questi malati rari. Se si considerano, infatti, non solo le difficoltà nel raggiungere la struttura ospedaliera (logistiche o connesse alle condizioni del paziente), ma anche i tempi di attesa per la somministrazione della terapia, è facile immaginare come la possibilità di passare ad una terapia erogata al domicilio del paziente possa semplificarne sensibilmente la vita.

Senza contare i significativi risparmi anche per gli ospedali, che hanno così modo di liberare tempo e risorse (costi di somministrazione, tempo di occupazione delle postazioni in regime di day hospital), sempre troppo limitate, che possono essere dedicate ad attività più appropriate. In aggiunta, il contesto intimo e privato della propria casa contribuisce al miglioramento della qualità della vita anche dal punto di vista psicologico e sociale, sia per il paziente che per i caregiver. Tutto questo in linea con il Piano Nazionale Malattie Rare 2024-2026 che pone tra i suoi obiettivi proprio quello di "garantire la miglior qualità di vita possibile in funzione delle condizioni cliniche, la maggior inclusione e ruolo sociale possibile e le maggiori opportunità di realizzazione nella dimensione educativa, lavorativa e di vita sociale".

Bibliografia

1. DECRETO 23 maggio 2022, n. 77, pubblicato sulla GU Serie Generale n.144 del 22/06/2022; <https://www.gazzettaufficiale.it/eli/id/2022/06/22/22G00085/sg>
2. <https://www.pnrr.salute.gov.it/portale/pnrrsalute/dettaglioContenutiPNRRSalute.jsp?lingua=italiano&id=5898&area=PNRR-Salute&menu=riforme>
3. Gatti D. Neridronato intramuscolare e algodistrofia. La Rivista Italiana delle Malattie Rare. Anno VIII n.2, 2024
4. https://www.gazzettaufficiale.it/atto/serie_generale/caricaDettaglioAtto/originario?atto.dataPubblicazioneGazzetta=2014-06-16&atto.codiceRedazionale=14A04550
5. https://www.gazzettaufficiale.it/atto/serie_generale/caricaDettaglioAtto/originario?atto.dataPubblicazioneGazzetta=2022-08-23&atto.codiceRedazionale=22A04842&elenco30giorni=true
6. Piano Nazionale Malattie Rare 2024-2026 [https://www.malattierare.gov.it/normativa/download/792/PIANONAZIONALEMALATTIERARE2023\(1\).pdf](https://www.malattierare.gov.it/normativa/download/792/PIANONAZIONALEMALATTIERARE2023(1).pdf)

Una proposta
educazionale 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

**medpoint**
la Rivista
MR

La Rivista Italiana delle **Malattie Rare**

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





Trattamento farmacologico della granulomatosi eosinofila con poliangioite

La granulomatosi eosinofila con poliangioite (EGPA), nota come sindrome di Churg-Strauss, è un disturbo infiammatorio cronico, classificato come una rara vasculite ANCA-associata (anticorpi anti-citoplasma dei neutrofili) e caratterizzato da manifestazioni multisistemiche. L'EGPA evolve attraverso tre fasi: una fase prodromica caratterizzata da asma e rinosinusite cronica con o senza poliposi, una fase eosinofila con eosinofilia del sangue periferico e infiltrazione eosinofila degli organi terminali, con coinvolgimento polmonare, e una fase vasculitica dei piccoli e medi vasi, con insorgenza di glomerulonefrite, neuropatia periferica e porpora (1).

Trattamenti farmacologici

La terapia sistemica con glucocorticoidi è il pilastro del trattamento per l'EGPA (Fig. 1). Per gli adulti con vasculite sistemica, il trattamento viene iniziato con prednisone (o equivalente) a una dose da 0,5 a 1 mg/kg (fino a 80 mg) die, nei casi di vasculite più grave con imminente insufficienza respiratoria, coinvolgimento cardiaco, glomerulonefrite, neuropatia. In caso di malattia multiorgano acuta, il glucocorticoide endovenoso (metilprednisolone 500-1.000 mg EV/die per tre giorni) viene utilizzato come terapia iniziale, seguito dalla terapia orale. La maggior parte dei pazienti con EGPA, senza fattori prognostici negativi, raggiunge la remissione

La gestione terapeutica dell'EGPA è basata sui glucocorticoidi, con l'aggiunta di immunosoppressori nei casi di malattia grave

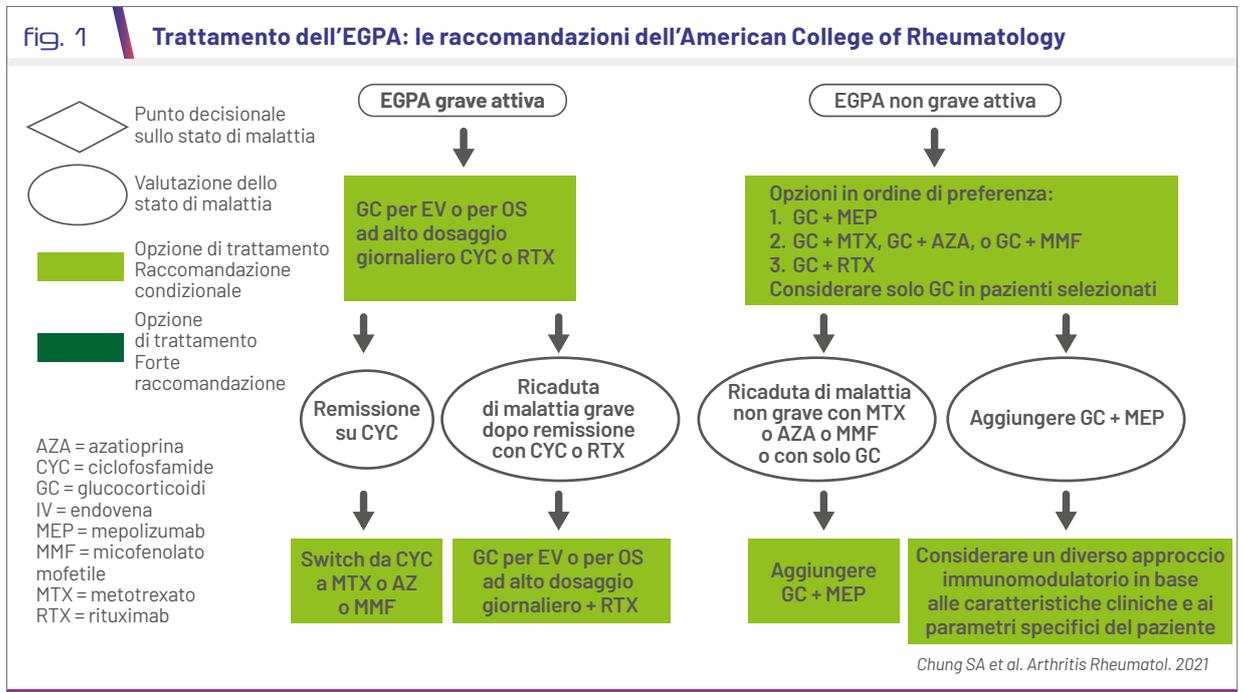
con la sola terapia steroidea. I pazienti, invece, con malattia grave (coinvolgimento cardiaco, renale, tratto gastrointestinale e del sistema nervoso centrale) richiedono generalmente terapia immunosoppressiva aggiuntiva, spesso adottata anche in considerazione dell'elevata tossicità da steroidi a lungo termine e della tendenza della malattia a recidivare durante il decalage (2).

La ciclofosfamide è preferibile nei pazienti con coinvolgimento cardiaco attivo, nei pazienti ANCA-negativi e con gravi manifestazioni neurologiche o gastrointestinali. La somministrazione è orale (1,5-2 mg/kg al giorno per tre-sei mesi) o endovenosa (15 mg/kg ogni due settimane per tre dosi e poi ogni tre settimane per almeno tre dosi) per massimo sei mesi.

Nei pazienti ANCA-positivi, con glomerulonefrite attiva, precedentemente trattati con ciclofosfamide e in quelli a rischio di tossicità gonadica, la scelta terapeutica ricade su rituximab. Il dosaggio nei pazienti adulti è di 375 mg/m² EV settimanali per quattro dosi o 1.000 mg EV nei giorni 1 e 15. Per il mantenimento della remissione la dose è di 500-1.000 mg EV ogni quattro-sei mesi negli adulti.

Nelle forme di EGPA recidivante/remittente o refrattaria si ricorre a una terapia aggiuntiva a base di mepolizumab, un anti-IL-5 che agisce come steroid-spare agent grazie alla sua attività inibitoria dell'IL-5 che media la maturazione, differenziazione e sopravvivenza degli eosinofili. Mepolizumab è rimborsato da marzo 2023 con prescrivibilità dello specialista (pediatra, reumatologo, pneumologo, immunologo, allergologo) su piano terapeutico cartaceo AIFA (AIC dedicato con confezionamento di 3 penne da 100 mg per la somministrazione della dose di 300 mg sottocute ogni 4 settimane)(3).

fig. 1 **Trattamento dell'EGPA: le raccomandazioni dell'American College of Rheumatology**



La recente approvazione di mepolizumab ha migliorato la gestione del paziente ed aperto la strada a nuove terapie biologiche attualmente in corso di studio

Fra i regimi di mantenimento della remissione (linee guida EULAR 2022), vi sono mepolizumab in caso di manifestazioni non pericolose per la vita o l'organo interessato, mentre in caso di malattia pericolosa viene suggerito l'uso di azatioprina (2 mg/kg al giorno), metotrexato (dose iniziale di 15 mg/settimana per via orale o sottocutanea, con aumenti della dose ogni 2-8 settimane di 5 mg/settimana fino a 25 mg/settimana) o micofenolato (750-1.500 mg per via orale due volte al giorno)(4).

Bibliografia

1. Vaglio A, Buzio C, Zwerina, J. Eosinophilic granulomatosis with polyangiitis (Churg-Strauss): state of the art. Allergy. 2013; 68(3): 261-73.
2. Chung SA, Langford CA, Maz M, et al. 2021 American College of Rheumatology/Vasculitis Foundation Guideline for the Management of Antineutrophil Cytoplasmic Antibody-Associated Vasculitis. Arthritis Rheumatol. 2021;73(8):1366-1383.
3. Nucala. Riassunto delle caratteristiche del prodotto.
4. Hellmich B, Sanchez-Alamo B, Schirmer JH, et al. EULAR recommendations for the management of ANCA-associated vasculitis: 2022 update. Ann Rheum Dis. 2024;83(1):30-47.

È forte la raccomandazione di ridurre gradualmente i glucocorticoidi al dosaggio minimo efficace per ridurre la tossicità a lungo termine e considerare la riduzione di immunosoppressori per limitare il rischio di complicanze, soprattutto infettive.

Conclusioni

La ricerca di terapie specifiche per il trattamento di malattie rare continua a rappresentare una grande sfida.

Mepolizumab, primo farmaco approvato per la patologia, ha portato notevoli vantaggi nella gestione del paziente, aprendo la strada a nuove terapie biologiche che sono attualmente in corso di studio (fase II e III) e che potrebbero rappresentare ulteriori opzioni promettenti per il trattamento dell'EGPA refrattaria/ricorrente.

Calciobase

integratore alimentare fonte di calcio con edulcorante

Calcio citrato in **stick**
altamente assimilabile¹⁻⁴

500 mg di calcio elementare
in ogni stick. 1 o 2 stick al giorno,
anche a stomaco vuoto!



senza glutine, senza lattosio, senza zuccheri
Ogni confezione contiene 30 stick da 10 ml - Euro 15,80





La galenica clinica nelle malattie rare: un esempio di approccio terapeutico personalizzato nella sindrome VEXAS

La galenica clinica è un'attività essenziale della Farmacia Ospedaliera e una peculiarità del ruolo del farmacista. Oltre all'allestimento di preparazioni officinali per i reparti ospedalieri, il laboratorio galenico allestisce preparazioni magistrali. Ciò diventa fondamentale in tema di malattie rare, garantendo ai pazienti l'accesso ai cosiddetti farmaci "orfani" non disponibili sul mercato. In Italia, l'industria farmaceutica non copre tutte le esigenze terapeutiche, limitandosi alla produzione di medicinali con dosaggi standardizzati. Le preparazioni magistrali, destinate a pazienti con malattie rare, sono prescritte dal medico e realizzate in base alle esigenze specifiche del paziente, in linea con la legge sulle Malattie Rare (n. 175/2021) (1), che promuove l'accesso rapido alle

cure attraverso piani assistenziali personalizzati. In Italia circa 2 milioni di persone soffrono di malattie rare, il 70% delle quali sono pazienti pediatriche, rendendo essenziale la personalizzazione delle terapie in termini di dosaggi e forme farmaceutiche.

I vantaggi delle preparazioni galeniche includono:

- estemporaneità, preparazioni disponibili rapidamente per rispondere a esigenze terapeutiche urgenti
- combinazione di principi attivi per ridurre il numero e la frequenza di somministrazione
- disponibilità di farmaci non reperibili sul mercato
- personalizzazione del dosaggio in base a età, peso e tolleranza individuale
- variazione degli eccipienti in caso di allergie o intolleranze
- possibilità di somministrare farmaci in forme alternative, ad esempio sciroppo per pazienti con difficoltà di deglutizione
- sostenibilità, garantendo efficacia e sicurezza a costi ridotti (Fig. 1).

Il riferimento per la preparazione di questi farmaci sono le Norme di Buona Preparazione (2), che impongono standard rigorosi che il farmacista ospedaliero deve prevedere all'interno delle procedure di lavoro. L'esperienza e la formazione continua sono essenziali per garantire la qualità e la sicurezza degli allestimenti. Particolare importanza rivestono anche le

Oltre alle preparazioni galeniche per i reparti ospedalieri, il laboratorio galenico allestisce preparazioni magistrali, garantendo ai pazienti con malattie rare l'accesso ai farmaci orfani



reti di comunicazione offerte dalle comunità scientifiche, consentendo una condivisione nazionale di procedure di allestimento specifiche e sicure.

In questo contesto, la Regione Piemonte rappresenta un modello virtuoso per quanto riguarda l'accesso ai galenici magistrali da parte dei pazienti affetti da malattie rare. Attraverso il portale della Rete Malattie Rare Piemonte-Valle d'Aosta (www.malattie-rarepiemonte.it) (3), infatti, è possibile inserire il galenico direttamente nel piano terapeutico grazie al Prontuario Galenico messo a punto anni fa con il contributo dei farmacisti ospedalieri di diversi Presidi.

Sindrome VEXAS

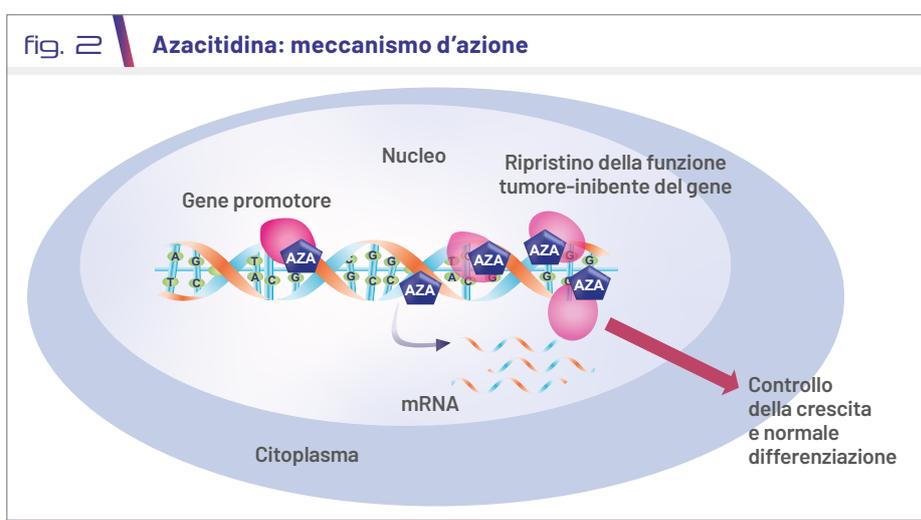
La sindrome VEXAS (Vacuoli Enzima E1 legata all'X Autoinfiammatoria Somatica) è una malattia rara e grave che, se non curata, può essere letale. Sindrome di recente identificazione (incidenza <1/1.000.000) (4) è caratterizzata da vacuoli nelle cellule emopoietiche del midollo. La causa è una mutazione della metionina 41 dell'enzima E1-ubiquitina ligasi UBA1 che porta all'espressione di un'isoforma compromessa che causa l'infiammazione, sintomo tipico della malattia (5). La sindrome ha un prevalenza nei soggetti maschili perché UBA1 si trova sul cromosoma X. UBA1 è coinvolto nella regolazione del ciclo cellulare, nella trasduzione del segnale, nell'apoptosi, nella riparazione del danno al DNA e nella regolazione trascrizionale. La sua mutazione porta all'attivazione del sistema immunitario innato e ad auto-infiammazione sistemica diffusa, caratteristiche che pongono la VEXAS tra le patologie reumatologiche ed ematologiche (6). I pazienti possono presentare disturbi dermatologici e polmonari rendendo difficile una tempestiva diagnosi. In alcuni casi è stata riscontrata la mutazione concomitante nel gene DNMT3A, coinvolto nella modifi-

Per ridurre la flogosi e i cloni cellulari mutati è stata allestita una preparazione galenica di azacitidina per un paziente con sindrome VEXAS e mutazione DNMT3A

cazione epigenetica del DNA attraverso il processo di metilazione (6) e che predispone ad una ematopoesi monoclonale ed a piastrinopenia. In letteratura, i trattamenti proposti includono agenti ipometilanti, anti-IL6, JAK-inibitori ed il trapianto allogenico di cellule staminali (7).

Meccanismo d'azione, indicazioni, posologia e somministrazione di un agente ipometilante: azacitidina

Azacitidina è un antimetabolita analogo della pirimidina che viene incorporato nel RNA e nel DNA trasmettendo un falso messaggio. Inattiva l'enzima DNA metiltransferasi inibendo la metilazione del DNA, riattivando i geni onco-soppressori (terapia epigenetica) che svolgono un ruolo nella differenziazione cellulare e aiutando a correggere i problemi di maturazione e di crescita delle cellule del sangue nel midollo osseo, causa di disturbi mielodisplastici (Fig. 2). Le indicazioni approvate sono: sindrome mielodisplastica, leucemia mielomonocitica cronica, leucemia mieloide acuta (8). Azacitidina potrebbe colpire le cellule mieloidi, quindi anche quelle con la mutazione UBA1 (5). Il meccanismo però



non è noto; si può ipotizzare che il difetto nel sistema ubiquitina-proteasoma sensibilizzi le cellule a questo agente (9). Azacitidina è disponibile sotto forma di polvere da ricostituire in sospensione iniettabile. La posologia è di 75 mg/m², somministrata sottocute nella parte superiore del braccio, nella coscia o nell'addome ogni giorno per una settimana, seguita da tre settimane di pausa. Il trattamento continua per almeno sei cicli e poi fino a beneficio clinico. Azacitidina è citotossica, pertanto va allestita garantendo una manipolazione sicura per l'operatore (8).

Azacitidina per la sindrome VEXAS: un caso pratico presso l'ASST Spedali Civili di Brescia

A febbraio di quest'anno è stato richiesto al Laboratorio di Galenica Clinica Sterile l'allestimento di azacitidina per un paziente con sindrome VEXAS e mutazione *DNMT3A* con lo scopo di ridurre la flogosi e i cloni cellulari mutati.

Il farmacista ha effettuato un'attenta ricerca bibliografica riguardante la patologia ed il razionale del trattamento richiesto, a causa della mancanza di terapie standard autorizzate per la VEXAS. I dati riportati in letteratura inducono a prendere in considerazione il trattamento con azacitidina nei casi gravi di sindrome VEXAS, in particolare quando associati a mutazioni *DNMT3A* (7). Inoltre, l'azacitidina è stata proposta come opzione terapeutica nei disturbi autoimmuni associati alla sindrome mielodisplastica (MDS) (5).

Il farmacista ha valutato la fattibilità della preparazione galenica richiesta per quanto riguarda la via di somministrazione, le modalità di ricostituzione e di preparazione ed ha effettuato un'analisi dei costi da

L'auspicio futuro è che la galenica clinica possa beneficiare di nuove tecnologie in grado di potenziare la personalizzazione terapeutica

attribuire al reparto richiedente in quanto farmaco off-label.

Il farmacista in collaborazione con il clinico ha valutato il protocollo da utilizzare per la prescrizione informatizzata della terapia. Il paziente, già pluritratato, ha effettuato un ciclo con azacitidina ed il caso, in seguito alle complicanze infettive sopraggiunte, è stato poi discusso da un team multidisciplinare che ha optato per un cambio di strategia terapeutica.

Considerazioni finali

I risultati riportati in letteratura forniscono spunti che possono aiutare la progettazione di studi sul trattamento ottimale della sindrome VEXAS, valutare l'esatto valore di azacitidina in sottogruppi di pazienti con sindrome VEXAS e capire se le MDS VEXAS siano diverse dalle MDS "classiche" (9). Per migliorare la prognosi, oggi sfavorevole dei pazienti con VEXAS, è importante ottenere una diagnosi precoce, risultato anche di una gestione multidisciplinare del paziente. Guardando al futuro, grazie alle risorse del Piano Nazionale di Ripresa e Resilienza destinate alle malattie rare, si auspica che il settore della galenica clinica possa beneficiare di nuove tecnologie, potenziando la personalizzazione delle terapie e migliorando l'accesso a cure su misura, in un'ottica multidisciplinare.

Bibliografia

1. Legge 10 novembre 2021, n. 175
2. Norme di Buona Preparazione_F.U. XII Ed.
3. Crosasso P, Mosso B, Peila E, et al. Percorso gestionale standardizzato dalla prescrizione all'erogazione di galenici magistrali per pazienti affetti da malattie rare ed allestiti presso le farmacie ospedaliere del Piemonte e della Valle d'Aosta. GIFC_26,4,2012.
4. <https://www.orpha.net/it/disease/detail/596753> - accesso agosto 2024
5. Grayson PC, Patel BA, Young NS. VEXAS syndrome. Blood. 2021;137(26):3591-3594.
6. Beck DB, Bodian DL, Shah V, et al. Estimated Prevalence and Clinical Manifestations of UBA1 Variants Associated With VEXAS Syndrome in a Clinical Population. JAMA. 2023;329(4):318-324.
7. Comont T, Heiblig M, Riviere E, et al. Azacitidine for patients with Vacuoles, E1 Enzyme, X-linked, Autoinflammatory, Somatic syndrome (VEXAS) and myelodysplastic syndrome: data from the French VEXAS registry. Br J Haematol. 2022;196(4):969-974.
8. Azacitidina - Riassunto delle Caratteristiche del prodotto
9. Aalbers AM, van Daele PLA, Dalm VASH, et al. Long-term genetic and clinical remissions after cessation of azacitidine treatment in patients with VEXAS syndrome. Hemasphere. 2024;8(8):e129.



JARDIN: coltivare il futuro delle malattie rare in Europa

Le Reti di Riferimento Europee (*European Reference Network, ERN*) rappresentano un'infrastruttura fondamentale per la diagnosi e la cura delle malattie rare in Europa. Queste reti, composte da centri di eccellenza in tutta l'UE, facilitano la condivisione di conoscenze, competenze e risorse, migliorando l'accesso a cure specializzate per i pazienti affetti da patologie complesse e poco frequenti. Tuttavia, l'integrazione efficace delle ERN nei sistemi sanitari nazionali rimane una sfida significativa.

Il progetto JARDIN (*Joint Action on integration of ERNs into national healthcare systems*), un progetto triennale promosso e finanziato dall'Unione Europea attraverso il programma EU4Health, si propone di affrontare questa sfida, promuovendo una migliore integrazione delle ERN e rafforzando la loro sostenibilità a lungo termine.

Obiettivi principali di JARDIN

JARDIN si è posto obiettivi ambiziosi per migliorare la gestione delle malattie rare in Europa. Innanzitutto, vuole rendere più efficiente la collaborazione tra i centri di eccellenza nazionali e le ERN, in modo che si possa creare una sinergia che garantisca una presa in carico ottimale dei pazienti riducendo le inefficienze e quindi i costi.

Inoltre, JARDIN vuole assicurarsi che le ERN rispondano a standard chiari e raggiungano dei risultati misurabili.

Un altro obiettivo importante è rendere più semplice per i pazienti accedere alle cure creando percorsi chiari e ben definiti a livello nazionale. JARDIN vuole anche incoraggiare la creazione di reti nazionali di centri specializzati in malattie rare, analogamente a quanto già avviene in Italia.

Il progetto si occuperà anche di migliorare la ge-

stione dei dati relativi alle malattie rare, garantendo la privacy dei pazienti e promuovendo la ricerca. Infine, il progetto ambisce a creare un sistema di finanziamento che permetta di sostenere i centri coinvolti nelle ERN, garantendo che possano continuare a fornire cure di eccellenza anche in futuro. L'obiettivo finale è costruire un sistema di cura per le malattie rare che sia non solo efficace, ma anche sostenibile nel tempo.

Chi partecipa al progetto

JARDIN riunisce diversi attori chiave nel campo delle malattie rare. In primo luogo, l'Unione Europea finanzia e sostiene l'iniziativa. Sono poi coinvolte le ERN, i Ministeri della Salute di numerosi paesi e i centri di riferimento nazionali.

Inoltre, il progetto riconosce l'importanza cruciale del coinvolgimento dei pazienti e delle loro associazioni di rappresentanza.

Questa partecipazione attiva garantisce che le prospettive e le necessità dei pazienti siano integrate in ogni fase del progetto, contribuendo a sviluppare soluzioni che rispondano effettivamente alle loro esigenze.

In Italia, partecipano attivamente al progetto importanti istituzioni, fra cui il Ministero della Salute, l'Istituto Ortopedico Rizzoli, che coordina il gruppo di lavoro italiano, i coordinatori italiani delle ERN, l'Istituto Superiore di Sanità, la Federazione UNIA-

Obiettivo finale del progetto JARDIN è la realizzazione di un sistema di cura per le malattie rare che risulti efficace e sostenibile nel tempo

MO, il Tavolo interregionale per le malattie rare, coordinato dalla Regione Veneto e diversi ospedali e centri di ricerca di eccellenza distribuiti sul territorio nazionale.

Impatto potenziale per la rete italiana delle malattie rare

L'Italia, forte della sua consolidata rete di centri di riferimento e della sua vasta esperienza nella cura delle malattie rare, ha molto da offrire al progetto JARDIN ma può anche trarne significativi vantaggi. Il progetto offre infatti l'opportunità di rafforzare la governance nazionale delle ERN, definendo modelli più efficienti e migliorando il coordinamento tra i centri nazionali e le reti europee.

Inoltre, JARDIN può promuovere l'eccellenza nella cura dei pazienti affetti da malattie rare in Italia, attraverso lo sviluppo di standard di qualità e indicatori di performance. L'ottimizzazione dei percorsi di cura è un altro obiettivo chiave, con la definizio-

Il progetto offre l'opportunità di rafforzare la governance nazionale delle ERN e di migliorare il coordinamento tra centri nazionali e reti europee

ne di percorsi più chiari e accessibili per i pazienti, facilitando l'accesso alle ERN e migliorando la presa in carico.

Il progetto può anche rafforzare le reti regionali e nazionali di centri di eccellenza per le malattie rare, promuovendo la collaborazione e la condivisione di best practice, e contribuire a sviluppare strategie per una migliore gestione dei dati relativi alle malattie rare, promuovendo la ricerca e l'innovazione. Infine, JARDIN può esplorare opzioni di supporto per i centri italiani che partecipano alle ERN, facilitando la loro partecipazione e contribuendo alla sostenibilità delle reti.



Ipercolesterolemia familiare omozigote: efficacia, sicurezza e tollerabilità di inclisiran

Efficacy, Safety, and Tolerability of Inclisiran in Patients With Homozygous Familial Hypercholesterolemia: Results From the ORION-5 Randomized Clinical Trial.

Raal F, Durst R, Bi R, Tallozy Z, Maheux P, Lesogor A, Kastelein JJP; ORION-5 Study Investigators. *Circulation*. 2024;149(5):354-362.

Riassunto

In questo articolo Raal F et al. riportano i dati di uno studio sull'utilizzo di inclisiran in pazienti con ipercolesterolemia familiare omozigote (HoFH), una malattia genetica rara, a trasmissione autosomica semi-dominante, caratterizzata da livelli molto elevati di colesterolo LDL (LDL-C) dalla nascita e insorgenza precoce di malattia cardiovascolare aterosclerotica. Nell'85-95% dei casi la HoFH è dovuta a varianti patogenetiche in entrambi gli alleli del gene codificante il recettore delle LDL (*LDLR*), classificate in recettore "negativo" (*LDLR-NEG*) e "difettive" (*LDLR-DEF*) in base all'attività residua recettoriale, con profilo clinico e biochimico decisamente più severo nei *LDLR-NEG*. La terapia si basa sulla combinazione di statine ad alta efficacia ed ezetimibe, associata o meno al trattamento aferetico, che non sempre garantiscono una adeguata riduzione dei livelli di LDL-C. Sono necessarie quindi di ulteriori opzioni terapeutiche.

Inclisiran è uno small interfering RNA a doppio filamento che impedisce la traduzione dell'RNA messaggero di PCSK9 (proteina convertasi subtilisina/ketina tipo 9), con minore produzione di PCSK9 e maggiore riciclo di *LDLR* sulla membrana plasmatica degli epatociti e quindi internalizzazione delle LDL e riduzione del LDL-C. Gli studi ORION-9 di fase 3 e lo studio preliminare di fattibilità ORION-2 hanno suggerito che inclisiran, associato alla terapia standard, potrebbe ridurre in maniera efficace e

duratura i livelli di LDL-C in pazienti con HoFH ed HeFH (ipercolesterolemia familiare eterozigote). ORION-5, uno studio multicentrico di fase 3, condotto su 56 pazienti affetti da HoFH e livelli di LDL-C elevati nonostante le dosi massime tollerate di terapie ipolipemizzanti con o senza aferesi lipoproteica, è stato disegnato per testare l'efficacia, la sicurezza e la tollerabilità di inclisiran in pazienti con HoFH. Lo studio era suddiviso in 2 parti: 1) studio randomizzato in doppio cieco in cui i pazienti hanno ricevuto un'iniezione sottocutanea di inclisiran 300 mg (n=37) o placebo (n=19) ai giorni 1 e 90 e dopo 6 mesi; 2) estensione a braccio singolo in aperto in cui tutti i partecipanti hanno ricevuto la terapia al giorno 180 e ogni 6 mesi fino alla fine dello studio al giorno 720. Non è stata registrata alcuna differenza (-1,68%; P=0,90) nei livelli di LDL-C rispetto al placebo al giorno 150 (con un'ampia variabilità dei livelli di LDL-C nei pazienti trattati con inclisiran) nonostante una riduzione media e sostenuta del 60,6% di PCSK9.

Inclisiran è stato ben tollerato e gli eventi avversi sono stati simili a quelli precedentemente descritti. Sebbene le differenze di risposta al trattamento possano essere attribuite alle diverse varianti patogenetiche (con le risposte peggiori osservate nei pazienti *LDLR-NEG*) e alla maggiore produzione di PCSK9 nei pazienti HoFH rispetto agli HeFH, è probabile che inclisiran richieda una sufficiente funzione *LDLR* residua per essere efficace nei pazienti

con HoFH. Ciononostante, l'espressione dell'*LDLR* varia notevolmente nei pazienti con HoFH, anche tra i portatori di identiche varianti patogenetiche, con marcata variabilità interindividuale di riduzione dei livelli di LDL-C nei trattati con anticorpi monoclonali anti-PCSK9 (anti-PCSK9 MAbs). Tale variabilità non è completamente chiarita, probabilmente legata all'espressione residua di *LDLR* nei pazienti con HoFH. È possibile che i risultati

Commento

L'HoFH rimane una condizione di difficile gestione terapeutica, con frequente necessità di trattamenti multipli. Sebbene le terapie dirette contro PCSK9 rimangano una valida strategia di trattamento nei pazienti responder, i pazienti non-responder dovrebbero passare a terapie alternative che agiscono indipendentemente dalla funzione dell'*LDLR*. In questo studio, sebbene il trattamento con inclisi-

ran complessivamente negativi dell'ORION-5 siano da ricondurre al numero inferiore di pazienti arruolati rispetto agli studi con anti-PCSK9 MAbs, che non ha permesso analisi di sottogruppi. Tuttavia, la possibilità che un diverso meccanismo di inibizione di PCSK9 (anti-PCSK9 MAbs legano PCSK9 in circolo, siRNA ne inibiscono la sintesi) sia responsabile della differenza di risposta non può essere esclusa in un disordine come l'HoFH.

ran non abbia determinato una riduzione statisticamente significativa del livello di LDL-C, la riduzione sostenuta dei livelli di PCSK9 ne conferma l'effetto sul suo bersaglio biologico anche nei pazienti con HoFH. Inclisiran è stato ben tollerato ma dovrebbe essere testato in un più ampio gruppo di pazienti prima che possa essere considerato un'opzione terapeutica valida per i pazienti con HoFH con un'elevata funzione residua recettoriale.



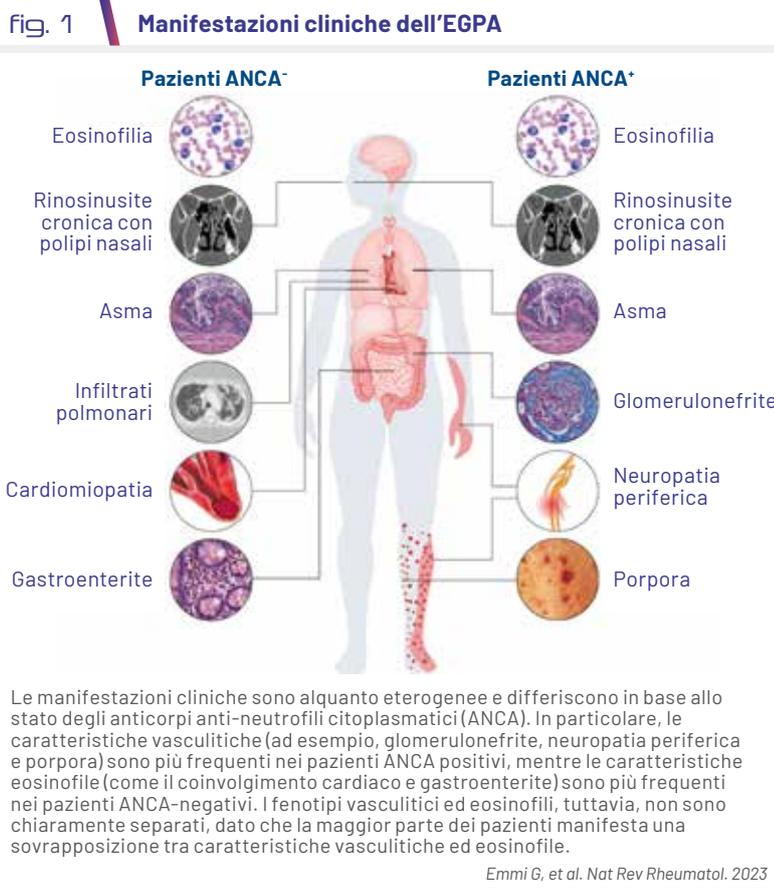
Rari, ma non soli: l'importanza delle associazioni nella gestione delle malattie rare

La granulomatosi eosinofila con poliangioite (EGPA), precedentemente conosciuta come sindrome di Churg-Strauss, è una malattia sistemica rara e complessa, che rappresenta una sfida significativa sia per i pazienti che per i medici. Caratterizzata da un'inflammatione dei vasi sanguigni (vasculite), la EGPA può colpire diversi organi e tessuti, tra cui i polmoni, la pelle, i nervi periferici e il tratto gastrointestinale (Fig. 1).

La diagnosi di questa patologia è spesso ritardata a causa della sua rarità e della variabilità dei sintomi, che possono sovrapporsi a quelli di altre condizioni più comuni come l'asma grave e le allergie.

L'incidenza della EGPA è bassa, con una stima da 10,7 a 13 casi per milione di abitanti in tutto il mondo. La sua rarità contribuisce ulteriormente alla difficoltà diagnostica e alla mancanza di consapevolezza sia tra i professionisti della salute che nel pubblico generale. Di conseguenza, molti pazienti si trovano a dover affrontare un percorso lungo e frustrante pri-

ma di ricevere la diagnosi corretta. La diagnosi di EGPA comporta spesso smarrimento e confusione. La complessità della malattia, unita alla sua rarità, può lasciare i pazienti e le loro famiglie senza punti di riferimento chiari. In questo contesto, il ruolo delle Associazioni di pazienti diventa fondamentale: APACS APS, l'Associazione dei Pazienti con Sin-



La diagnosi di EGPA spesso comporta smarrimento e confusione nei pazienti e nelle famiglie: essenziale il ruolo di Associazioni come APACS nel fornire supporto

Fare rete è essenziale per aumentare la consapevolezza sulle malattie rare, promuovere la ricerca scientifica, migliorare la diagnosi e sviluppare nuove terapie

drome di Churg-Strauss, è un esempio di come sia possibile trasformare l'esperienza di chi convive con una patologia rara.

Nata spontaneamente nel 2017 grazie a un gruppo di pazienti, APACS si impegna a fornire supporto emotivo, informativo e pratico alle persone con EGPA e alle loro famiglie. Attraverso incontri, gruppi di sostegno e materiali informativi, l'Associazione aiuta i pazienti a comprendere meglio la loro condizione, le opzioni terapeutiche disponibili e le strategie per gestire i sintomi e migliorare la qualità della vita. Inoltre, APACS promuove l'empowerment dei pazienti, incoraggiandoli a diventare attori informati nei confronti della loro malattia, a comunicare efficacemente con i medici e a partecipare attivamente alle decisioni riguardanti la loro salute.

Un altro aspetto cruciale del lavoro di APACS è la rappresentanza dei pazienti a livello istituzionale. Le Associazioni di pazienti svolgono un ruolo vitale

nell'advocacy, lavorando per sensibilizzare le istituzioni e il pubblico riguardo alle necessità e ai diritti dei pazienti. Attraverso campagne di sensibilizzazione, collaborazioni con altre organizzazioni e partecipazione a tavoli di lavoro e consultazioni pubbliche, APACS si impegna a migliorare le politiche sanitarie e a garantire che i pazienti con EGPA ricevano l'attenzione e le risorse di cui hanno bisogno.

Fare rete è essenziale per aumentare la consapevolezza sulle malattie rare come la EGPA. Le Associazioni come APACS collaborano con altre organizzazioni di pazienti, enti di ricerca e professionisti della salute per condividere conoscenze, risorse e supporto. Questa rete di collaborazione è un elemento imprescindibile per promuovere la ricerca scientifica, migliorare le diagnosi e sviluppare nuove terapie.

La condivisione di esperienze e informazioni tra pazienti, medici e ricercatori può accelerare i progressi nella comprensione e nel trattamento della EGPA.

In conclusione, fare rete e collaborare a livello locale, nazionale e internazionale è fondamentale per affrontare le sfide poste da questa patologia rara e per garantire che ogni paziente riceva il supporto e le cure di cui ha bisogno. Perché nessun paziente è un'isola.



ANNO VIII - N. 3 OTTOBRE 2024
QUADRIMESTRALE DI ATTUALITÀ IN MEDICINA

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



Med Point srl

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

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

@ 2024 **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.

www.malattierare.eu

Scopri il sito della rivista, leggi l'ultimo numero in versione digitale, accedi all'archivio per scaricare i numeri precedenti.



Inquadra il QR code per accedere rapidamente al sito



medpoint

MR
la Rivista
La Rivista Italiana delle Malattie Rare

seguici su

