



NMR

la Rivista

La Rivista Italiana delle **Malattie Rare**

review

Implicazioni psicologiche
nel lupus eritematoso sistemico

La sindrome di Fanconi

Obesità genetiche: quando e perché sospettarle

il caso clinico

La sindrome di Bardet-Biedl

l'opinione

Intelligenza artificiale e malattie rare

pagina dismorfologica

La sindrome di Waardenburg

Il farmaco

Nuove prospettive farmacologiche nella
gestione delle obesità genetiche

survey

Impatto dell'acondroplasia sulla qualità di vita:
il Progetto chAnge

1 anno IX
febbraio
2025

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

Tecnologia e psiche, l'alleanza tra l'intelligenza artificiale e l'intelligenza umana ai tempi del welfare *B. Bembi* 5

review

Implicazioni psicologiche nel lupus eritematoso sistemico: paradigma di una malattia rara, cronica e complessa *D. Morero, M. Agnesone, S. Baldovino, M. Alpa, C. Naretto, D. Rossi, S. Sciascia, R. Fenoglio, D. Roccatello* 7

La sindrome di Fanconi *B. Ruggiero, F. Emma* 10

Obesità genetiche: quando e perché sospettarle *R. Pajno, M.R. Galati, A.C. Solmi, B. Volpe* 14

l'opinione

Intelligenza artificiale e malattie rare *A. Schieppati* 21

il caso clinico

Un insolito caso di diarrea cela un tumore neuroendocrino atipico occulto *C.M. Gagliardo, D. Noto* 23

Quando l'occhio fa da "spia": emeralopia e deficit refrattivi guidano la diagnosi di una malattia rara multisistemica *A. Biuso, E. Prada* 27

immagini rare

Fibroelastosi pleuro-parenchimale idiopatica *A. Verrioli, A. Cuccia, F. Rizzetto, F. Travaglini* 30

pagina dismorfologica

La sindrome di Waardenburg *D. Vitale, E. Prada* 32

ricerca e innovazione

Le novità scientifiche per le malattie genetiche non diagnosticate *V. Nigro* 34

il farmaco

Nuove prospettive farmacologiche nella gestione delle obesità genetiche: focus su setmelanotide *C. Galuppi, C. Mingotti* 36

dalle reti

Il network internazionale per le malattie non diagnosticate: un impegno globale per la ricerca e la diagnosi nelle malattie rare *D. Taruscio, C. Carta, S. Baldovino, S. Sciascia, M. Salvatore* 38

letteratura

La rete internazionale delle malattie non diagnosticate *S. Baldovino, E. Daina, R. Parini* 42

survey

Impatto dell'acondroplasia sulla qualità di vita: il Progetto chAnge *M.F. Bedeschi* 45

la voce delle associazioni

L'Associazione Prader-Willi Italia *M.A. Ricci* 48

direttore scientifico

Bruno Bembi
Medico Pediatra e Genetista, Trieste

comitato di redazione

Simone Baldovino, 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 Averna**, Palermo; **Tommaso Beccari**, Perugia; **Andrea Bordugo**, Verona; **Marco Confalonieri**, Trieste; **Carlo Dionisi Vici**, Roma; **Vincenzo Leuzzi**, Roma; **Tiziana Mongini**, Torino; **Giancarlo Parenti**, Napoli; **Luca Sangiorgi**, Bologna; **Maurizio Scarpa**, Udine; **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 MIR

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

Tecnologia e psiche, l'alleanza tra l'intelligenza artificiale e l'intelligenza umana ai tempi del welfare

Benvenuti nel 2025 che, come ci ricorda Angelo Selicorni nel Video Podcast, è l'anno dedicato alla ricerca sulle malattie rare. L'importanza del tema è messo in evidenza dall'attivazione nel mese di febbraio del nuovo programma europeo ERDERA, che finanzia progetti collaborativi transfrontalieri.

È anche l'anno del boom dell'intelligenza artificiale, IA, epoca contraddittoria per le enormi possibilità positive che intravediamo ed i risvolti intellettivo comportamentali che il suo dilagare a livello di popolazione mostra.

Commentiamo negativamente i ragazzi attaccati ai telefonini, propaggini corporee, ma non ci accorgiamo come anche noi adulti siamo diventati un'appendice di smartphone e tablet. Assistiamo così straniati alla rapidissima trasformazione della nostra società, indotta dall'enorme concentrazione di ricchezza e tecnologia nelle mani dei pochi che controllano gran parte del mondo IA. Questa trasformazione è amplificata da un'apparente ritirata dell'intelligenza naturale, che apre la strada all'aggressività diffusa di cui siamo testimoni e a cui non eravamo educati. Solo così mi spiego le affermazioni sulla responsabilità delle politiche di inclusione lavorativa delle persone disabili nel grave incidente aereo di Washington, o la prospettata censura sull'attività scientifica dei ricercatori e, dulcis in fundo, la possibilità che un estremista no-vax diventi ministro della sanità del più avanzato paese al mondo.

Mentre scrivo queste righe un giovane matematico, esperto di IA che lavora nella stanza accanto, mi fa assaggiare una grappa friulana prodotta in famiglia, ottima. Rifletto che fortunatamente queste attività artigianali povere sono ancora preservate, richiedono esperienza e tempo, sapienza, per raggiungere la qualità.

È il messaggio che ci manda Arrigo Schieppati nel suo articolo su intelligenza artificiale e malattie rare, dove evidenzia come i vari sistemi artificiali (machine, deep, reinforcement learning), possono contribuire a realizzare algoritmi partendo dai dati prove-



Inquadra il QR code con la fotocamera del tuo smartphone e guarda il Video Podcast "Giornata mondiale delle malattie rare: l'impegno di MR a sostegno della ricerca" a cura di Angelo Selicorni



nienti dai vari registri, database, trial, per realizzare tool utili a velocizzare i percorsi diagnostici e trovare nuove terapie. Qui l'indissolubile collaborazione di curanti e curati diventa l'elemento di sicurezza per il buon funzionamento dei servizi, un'unione di intelligenza naturale che preserva la sapienza del welfare sociale.

Per completare il focus sull'IA, troviamo in sommario altri tre interventi rivolti allo sviluppo di sistemi diagnostici "intelligenti" per malattie ultra-rare, tema che ci proponiamo di scandagliare in uno dei prossimi numeri di MR.

Il numero è molto denso di contenuti, con contributi preziosi, corroborati da imaging, dati epidemiologici, di management clinico che vi lascio il piacere di scoprire, con l'augurio che vi possano essere utili per una crescita culturale e professionale. Io qui voglio soffermarmi sul tema dell'obesità. Problema scottante, sempre più evidente nella quotidianità e che viene sovente considerato come prezzo sociale da pagare al progresso. Le colleghe del San Raffaele di Milano ci hanno preparato un'ottima revisione del tema, in particolare nelle sue componenti genetiche. Un lavoro corroborato da quanto Galluppi e Mingotti ci spiegano nella sezione de il farmaco, approfondendo le possibilità terapeutiche mirate alla correzione del deficit genetico.

Se il progresso tecnologico è il primo cardine nelle capacità di cura delle malattie rare, un tassello, non secondario, è il supporto psicologico di pazienti e famiglie, con il benessere che porta nella qualità di vita quotidiana.

L'importanza della ricerca e della pratica nel settore ci vengono illustrati sia dai colleghi che in Piemonte si occupano di una severa patologia autoimmune come il lupus eritematoso sistemico, sia dal vissuto dei pazienti e delle famiglie con l'intervento dell'Associazione Prader-Willi Italia.

Ora, come sempre: buona lettura!

Bruno Bembi

Implicazioni psicologiche nel lupus eritematoso sistemico: paradigma di una malattia rara, cronica e complessa

Daniela Morero^{1,3}, Monica Agnesone², Simone Baldovino³, Mirella Alpa^{1,3}, Carla Naretto^{1,3}, Daniela Rossi^{1,3}, Savino Sciascia^{1,3}, Roberta Fenoglio^{1,3}, Dario Roccatello^{1,3}

¹Centro Universitario di Eccellenza per le Malattie Nefrologiche, Reumatologiche e Rare (Membro ERK-net, ERN-Reconnet, RITA-ERN), SCU Nefrologia e Dialisi e Centro di Immuno-Reumatologia e delle Malattie Rare (CMID), Coordinamento Interregionale della Rete delle Malattie Rare del Piemonte e della Valle d'Aosta, Ospedale Hub Giovanni Bosco, Torino; ²Struttura Complessa di Psicologia Aziendale ASL Città di Torino; ³Dipartimento di Scienze Cliniche e Biologiche, Università di Torino

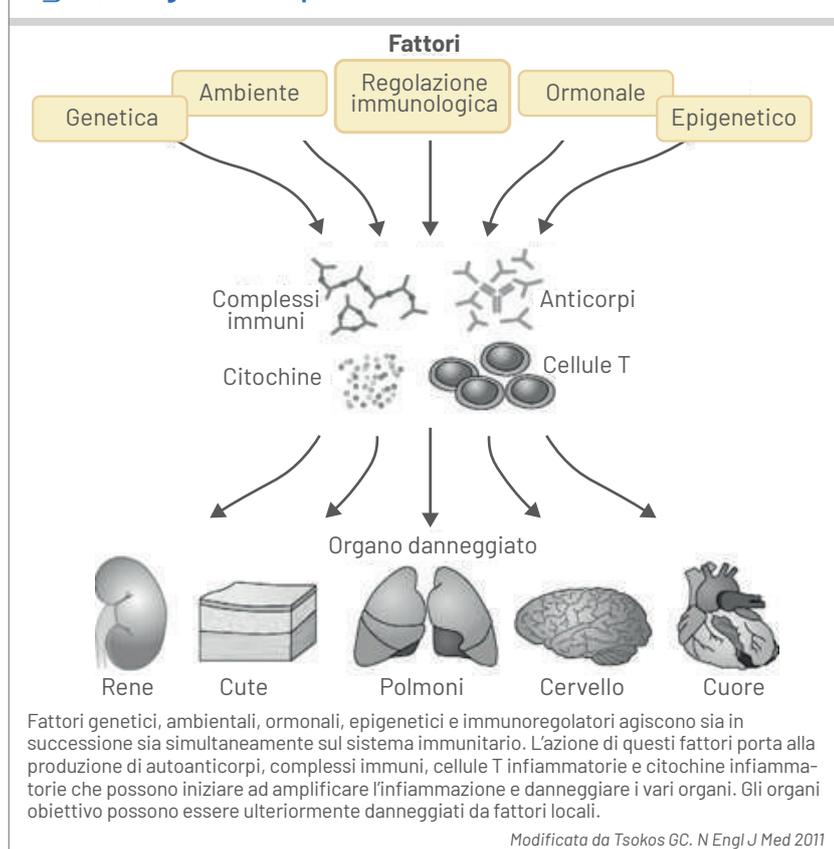


Il lupus eritematoso sistemico (LES) è una malattia autoimmune, cronica e multisistemica che può avere un impatto significativo sulla salute mentale, oltre che sulla salute fisica, delle persone

affette per la sua presentazione clinica multiorgano, per il decorso imprevedibile e per le riacutizzazioni dopo periodi di stabilità o remissione (1).

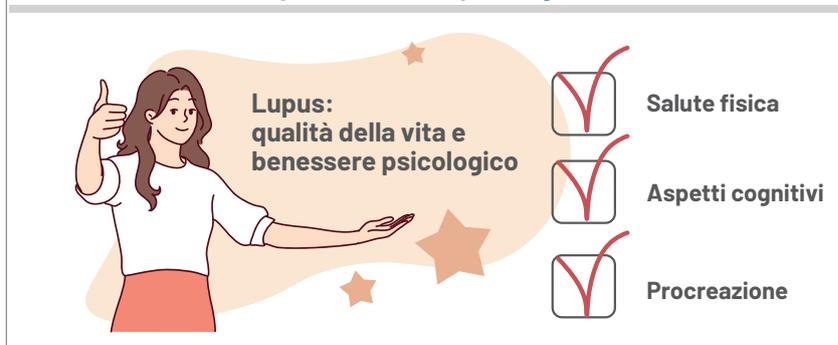
È una malattia del tessuto connettivo, il suo sviluppo è influenzato da una combinazione di fattori genetici, ambientali e immunologici (Fig. 1). È distribuita in tutto il mondo, colpisce entrambi i sessi, tuttavia l'epidemiologia rivela alcune caratteristiche chiave riguardo alla sua diffusione e alla popolazione colpita. La malattia, infatti, colpisce in modo sproporzionato le donne in età fertile ed alcune etnie.

fig. 1 | Patogenesi del lupus eritematoso sistemico



Presentazione clinica multiorgano, decorso imprevedibile e riacutizzazioni fanno sì che il LES impatti in modo significativo non solo sulla salute fisica ma anche sulla salute mentale dei pazienti

fig. 2 | Domini, nelle scale di misurazione di qualità di vita, determinanti per il benessere psicologico



Qualità di vita e benessere psicologico

Poiché la prognosi e l'aspettativa di vita dei pazienti affetti da LES sono significativamente progredite è divenuto essenziale porre attenzione al miglioramento della qualità di vita e al benessere psicologico dei pazienti (2). Uno studio giapponese ha evidenziato che, nelle scale per la misurazione della qualità di vita (HRQOL), tre domini risulterebbero essenziali e predittivi rispetto agli outcome (3). Si tratta di domini essenziali per la vita delle persone con una specifica rilevanza identitaria e sono attinenti a salute fisica, aspetti cognitivi e procreazione (Fig. 2). L'osservazione empirica delle pazienti e dei pazienti affetti da LES seguiti in psicoterapia trova un valido riscontro in tali dati di ricerca. Di seguito verranno descritti questi

L'intervento psicologico può fornire strumenti per gestire le sfide emotive e pratiche, offrire uno spazio per esprimere emozioni, migliorare la resilienza e sostenere i progetti di vita

domini per evidenziarne l'impatto psicologico. Accanto a manifestazioni di ansia e depressione conclamate esistono infatti elementi di fragilità sub clinica che contribuiscono ad alimentare il disagio esperito dai pazienti e che possono in alcuni momenti esacerbarsi in forme di malessere o in malattia psichica vera e propria.

Salute fisica

La compromissione della salute fisica e le conseguenti limitazioni incidono direttamente sulle attività quotidiane e sul lavoro rendendo necessario un progressivo adattamento che si accompagna a riduzioni nelle ore lavorative, cambiamenti nelle mansioni o nella tipologia di lavoro stesso con conseguenze finanziarie e professionali. Le limitazioni fisiche, inoltre, possono portare a isolamento sociale per la presenza dei sintomi fisici o per il progressivo ritiro sociale conseguente all'insorgenza di sintomi depressivi connessi a insoddisfazione, tristezza, rabbia ed impotenza e ad una condizione di ansia per l'incertezza legata al futuro.

Aspetti cognitivi

Per quanto concerne gli aspetti cognitivi, sebbene siano note le di-

La fatigue, riportata come sintomo primario da un paziente su due, riduce i livelli di energia e si accompagna a difficoltà quotidiane, fragilità emotiva, depressione e disturbi del sonno

sfunzioni cognitive nei casi di LES, sembra non esservi ancora un'attenzione specifica volta a mitigare gli effetti negativi e psicologici su alcuni disturbi quali "la nebbia cerebrale", la difficoltà di concentrazione, la *fatigue*, l'irritabilità, i sintomi depressivi e il conseguente disagio psicologico sulle prestazioni professionali e sociali. In particolare la *fatigue*, quella stanchezza sproporzionata all'entità dell'impegno fisico, avvertita soggettivamente e riportata come sintomo primario da un paziente su due, va considerata come fenomeno multidimensionale che si sviluppa nel tempo riducendo progressivamente i livelli di energia e che si accompagna alla difficoltà di organizzazione mentale (4) nello svolgimento di una determinata attività, ad una fragilità emotiva che priva l'individuo di una spinta ad intraprendere una qualsivoglia attività, a depressione e alla qualità del sonno. I disturbi del sonno sono segnalati dalla maggior parte dei pazienti affetti da lupus e sembrano essere associati all'attività della malattia, all'uso di farmaci ma anche alla componente depressiva ed ansiogena (5). La privazione del sonno sembra essere un predittore di malattia così come la com-

ponente onirica, riscontrata in una percentuale molto alta di pazienti (5), caratterizzata da incubi vividi e angoscianti come attacchi, intrapolamenti, sensazioni di schiacciamento o cadute; la comparsa di tali sintomi risulta presente più di un anno prima della diagnosi (6).

Procreazione

Infine l'ultimo dominio è quello associato alla procreazione, tematica identitaria molto forte che può essere fonte di molta ansia. Se il lupus coinvolge prevalentemente le donne in età fertile, il suo impatto sul desiderio di maternità incide in maniera significativa. La malattia influenza in modo determinante la pianificazione e il destino di una gravidanza che in molti casi costituisce un bisogno clinico di importanza pari al controllo della malattia stessa (7). La gravidanza

in pazienti affette da lupus, per i rischi associati, può essere vissuta con alti livelli di preoccupazione e stress e rende ancora più necessario un supporto psicologico che si accompagni alla gestione clinica.

Interventi psicologici nei centri di riferimento

Tenuto conto dell'impatto che la malattia ha sulla vita delle persone coinvolte e sul benessere complessivo, l'intervento psicologico può fornire strumenti per gestire le sfide emotive e pratiche, offrendo uno spazio sicuro per esprimere emozioni e preoccupazioni, migliorando la propria resilienza e sostenendo i progetti di vita più significativi che, al tempo stesso, sollecitano sentimenti di angoscia. Prendersi cura della propria salute psicologica deve consentire alle persone affette da LES di "ridefini-

re" il proprio stile di vita, riducendo il controllo ossessivo sui sintomi e migliorando al contempo la cura di sé stessi, mantenendo un livello adeguato di attività fisica e di relazione evitando in tal modo il progressivo isolamento o l'impoverimento della socialità (1).

La possibilità che le persone affette da lupus possano essere seguite anche da un punto di vista psicologico nel centro di riferimento, permetterebbe di comprendere, ad esempio, che una varietà di sintomi psichici sono comuni e prevedibili e possono essere mitigati con opportune tecniche.

L'intervento psicologico, se offerto nel luogo di cura della malattia, può essere accettato anche dalle persone più difese e refrattarie ai trattamenti psicologici in quanto considerato parte essenziale della cura.

Bibliografia

1. Warchol-Biedermann K, Mojs E, Sikorska D, et al. Psychological Implications to the Therapy of Systemic Lupus Erythematosus. *Int J Environ Res Public Health*. 2022;19(23):16021.
2. Legge A, Doucette S, Hanly JG. Predictors of Organ Damage Progression and Effect on Health-related Quality of Life in Systemic Lupus Erythematosus. *The Journal of Rheumatology*. 2016;43(6):1050-6.
3. Nose Y, Onishi A, Nishimura K, et al. Predictive validity of Lupus Patient-Reported Outcome for damage accrual in patients with systemic lupus erythematosus: the LUNA Registry. *Rheumatology (Oxford)*. 2024 Jun 17:keae341.
4. Elefante E, Tani C, Stagnaro C, et al. Impact of fatigue on health-related quality of life and illness perception in a monocentric cohort of patients with systemic lupus erythematosus. *RMD Open*. 2020;6(1):e001133.
5. Choi M Y, Malspeis S, Sparks JA, et al. Association of Sleep Deprivation and the Risk of Developing Systemic Lupus Erythematosus Among Women Arthritis Care Res (Hoboken). 2023;75(6):1206-1212.
6. Sloan M, Bourgeois JA, Leschziner G, et al. Neuropsychiatric prodromes and symptom timings in relation to disease onset and/or flares in SLE: results from the mixed methods international INSPIRE study. *EClinicalMedicine*. 2024 May 20;73:102634.
7. Zhang S, Han X, Liu W, et al. Pregnancy in patients with systemic lupus erythematosus: a systematic review. *Arch Gynecol Obstet*. 2023;308(1):63-71.

La sindrome di Fanconi

Barbara Ruggiero, Francesco Emma

UOC di Nefrologia, Ospedale Pediatrico Bambino Gesù, IRCCS, Roma



La sindrome di Fanconi è causata da una disfunzione globale delle cellule tubulari prossimali del rene. Questa porzione del nefrone è metabolicamente molto attiva ed ha la funzione di riassorbire la maggior parte dell'acqua, dei sali e di altre sostanze filtrate dai glomeruli. Ne consegue una perdita massiva nelle urine di acqua e soluti, in particolare di sali, aminoacidi, glucosio, fosfati, bicarbonati, e proteine di basso peso molecolare.

Epidemiologia

La sindrome di Fanconi in età pediatrica ha generalmente una causa genetica. L'incidenza esatta non è nota. La cistinosi, causa principale di sindrome di Fanconi nella prima infanzia, ha un'incidenza di 1:150.000.

Manifestazioni cliniche

L'entità della disfunzione tubulare prossimale è variabile. L'elemento costante è la presenza nelle urine di proteine di basso peso molecolare. I sintomi sono altrettanto variabili e dipendono dalla precocità e dalla severità del danno tubulare (Tab. 1). Le perdite urinarie di glucosio, aminoacidi e proteine di basso peso molecolare in genere non causano sintomi particolari. I pazienti possono sviluppare se-

La malattia in età pediatrica ha spesso una causa genetica, i pazienti sviluppano ritardo della crescita secondario a rachitismo, carenza calorica, acidosi, inappetenza, ipovolemia cronica

gni evidenti di sotto idratazione. L'ipopotassiemia è un fenomeno comune, derivante sia dalle perdite urinarie di potassio che dall'aumento dell'attività dell'aldosterone secondario alla condizione di ipovolemia cronica. L'acidosi metabolica è spesso molto marcata e difficile da correggere. Quando è presente, l'ipofosfatemia può causare lesioni di rachitismo ed osteomalacia.

Nelle forme ad esordio molto precoce i pazienti sviluppano generalmente un ritardo di crescita secondario a rachitismo, carenza calorica, acidosi, inappetenza, ipovolemia cronica. L'ipercalcioria non determina ipocalcemia, ma può causare nefrocalcinosi e/o nefrolitiasi.

Eziologia e patogenesi

La sindrome di Fanconi può essere causata da fattori genetici o

acquisiti, con quest'ultima condizione spesso derivante dall'azione lesiva di agenti tossici a livello tubulare. La sindrome di Fanconi viene classificata come idiopatica quando non è possibile identificarne la causa specifica.

La sequenza di eventi che conducono alla disfunzione globale della cellula tubulare prossimale è variabile a seconda della sua eziologia. Nelle forme genetiche, i difetti possono interessare i processi di *trafficking* intracellulare, in particolare quelli legati all'endocitosi mediata dai recettori cubilina e megalina, il metabolismo intermedio, il metabolismo energetico, o compromettere la funzione di trasportatori basolaterali. Ne risulta un difetto globale del funzionamento della cellula con carenza energetica.

Trattamento

Fatta eccezione per la cistinosi, non esiste una terapia eziologica per la maggior parte delle forme di sindrome di Fanconi. La terapia è sostanzialmente sintomatica, volta alla correzione degli squilibri elettrolitici, dell'acidosi, e del rachitismo. In funzione dei sintomi manifestati, la terapia può includere supplementi di bicarbonato di sodio, citrato di potassio, sodio e potassio cloruro, fosfati e/o vi-

tamina D. L'ipovolemia richiede un adeguato apporto di liquidi, con particolare attenzione alle condizioni che possono favorire una disidratazione. Nei bambini più piccoli può essere necessario usare il sondino nasogastrico ed in alcuni casi una gastrostomia. Nelle forme secondarie, il trattamento comprende la terapia della patologia di base, ove possibile.

Forme genetiche

La **cistinosi** è la prima causa di sindrome di Fanconi nei bambini in età prescolare (Tab. 2). È una malattia sistemica, dovuta a varianti patogenetiche del gene *CTNS* che codifica per la cistinosa, un trasportatore lisosomiale di cistina, con conseguente accumulo intralisosomiale di cistina in vari organi e tessuti. Sono coinvolti rene, osso, occhio, ghiandole endocrine (con sviluppo di diabete, ipotiroidismo, ipogonadismo), cute, muscolo ed encefalo. La forma infantile è la più grave e anche la più frequente. I bambini manifestano generalmente i primi sintomi legati alla sindrome di Fanconi intorno ai 4-6 mesi di vita. La diagnosi si basa sull'analisi genetica e sul dosaggio della cistina intraleucocitaria. Cristalli di cistina sono obiettivamente nell'occhio, tuttavia la loro assenza non esclude la malattia nei primi due anni di vita. La terapia comprende la somministrazione di cisteamina che consente di ridurre l'accumulo di cistina nelle cellule.

La sindrome di Dent è una tubulopatia legata al cromosoma X, di cui si riconoscono due forme: la **malattia di Dent di tipo 1**, dovuta a mutazioni del gene che codifica per il canale del cloro *CLC-5*, e la

La cistinosi è la prima causa di sindrome nei bambini in età prescolare, la diagnosi si basa sull'analisi genetica e sul dosaggio della cistina intraleucocitaria

malattia di Dent di tipo 2 che, insieme alla **sindrome oculo-cerebro-renale di Lowe**, deriva da mutazioni del gene *OCRL*. È sempre presente una proteinuria di basso peso molecolare. La seconda anomalia più frequente, riscontrata in >80% dei pazienti, è l'iper calciuria. L'evoluzione è verso l'insufficienza renale terminale generalmente nella terza e quarta decade di vita. I pazienti con sindrome di Dent di tipo 2 possono avere inoltre anche lievi deficit cognitivi, bassa statura e cataratta puntiforme. La sindrome di Lowe ha un coinvolgimento molto più severo, con cataratta congenita, grave deficit cognitivo, ipotonia generalizzata e disfunzione tubulare più marcata. Il citrato di potassio può essere utile per contrastare l'iper calciuria nella sindrome di Dent. In modelli murini, la supplementazione con citrato di potassio ha anche un effetto protettivo sulla progressione dell'insufficienza renale.

Tra i **disordini del metabolismo dei carboidrati**, vi sono la **galattosemia**, dovuta alla carenza dell'enzima degradante il galattosio e l'**intolleranza ereditaria al fruttosio**, causata dal deficit dell'enzima degradante il fruttosio. In genere

tab. 1 | Segni e sintomi della sindrome di Fanconi

Sintomi ed anomalie biochimiche secondari a perdita di acqua e sali
Anomalie biochimiche
• iposodiemia
• iperaldosteronismo secondario
• ipopotassiemia
Sintomi
• poliuria (diuresi >50 ml/kg/die in bambini grandi e adulti, >100 ml/kg/die nei piccoli)
• polidipsia, ricerca di cibi salati
• ipotensione
• ipovolemia
• frequente disidratazione
Sintomi ed anomalie biochimiche secondari a perdita di fosfati
Anomalie biochimiche
• ipofosfatemia (NB: utilizzare valori di riferimento per l'età)
• rachitismo, osteomalacia
• bassa statura
• ritardata acquisizione della stazione eretta
Sintomi
• debolezza muscolare, facile faticabilità
• difficoltà deambulatorie
Sintomi ed anomalie biochimiche secondari a perdita di bicarbonati
Anomalie biochimiche
• acidosi metabolica
Sintomi
• inappetenza
• faticabilità
• scarso accrescimento
Sintomi ed anomalie biochimiche secondari a perdita di calcio
Anomalie biochimiche
• ipercalciuria
Sintomi
• nefrocalcinosi e/o calcolosi

la diagnosi viene fatta in base ai sintomi extrarenali.

La **sindrome di Fanconi-Bickel**, è dovuta a mutazioni del trasportatore basolaterale di glucosio GLUT2 che media il trasporto del glucosio sia nel tubulo prossimale che a livello del fegato. Il difetto causa un accumulo di glicogeno a

tab. 2 | **Caratteristiche delle principali cause genetiche di sindrome di Fanconi**

Malattia	Codice OMIM	Gene	Trasmissione	Principali caratteristiche extra-renali (non sempre presenti)
Cistinosi: forma infantile forma giovanile	219800 219900	CTNS	AR	Ritardo di crescita, capelli biondi/carnagione chiara (accumulo di cistina nei melanosomi), rachitismo, cristalli corneali di cistina, diabete, ipotiroidismo, ipogonadismo, coinvolgimento cute, muscolo, encefalo
Galattosemia	230400	GALT	AR	Vomito post-prandiale, diarrea, cataratta, ritardo di crescita, sepsi neonatale, ritardo del linguaggio, ittero, ipoglicemia, insufficienza epatica
Intolleranza ereditaria al fruttosio	229600	ALDOB	AR	Vomito post-prandiale, ipoglicemia, avversione per i cibi contenenti fruttosio, insufficienza epatica
Tirosinemia di tipo I (tirosinemia epatorenale)	276700	FAH	AR	Epatomegalia e malattia epatica acuta/cronica, carcinoma epatocellulare, rachitismo, crisi epilettiche
Intolleranza alle proteine con lisinuria	222700	SLC7A7	AR	Vomito, rifiuto di cibi proteici, ritardo di crescita, epatosplenomegalia, pneumopatia interstiziale/proteinosi alveolare, deficit immune, encefalopatia
Malattia di Dent di tipo 1	300008	CLCN5	XL	Rachitismo, nefrolitiasi
Malattia di Dent di tipo 2	300555	OCRL	XL	Deficit cognitivo moderato, cataratta puntiforme, ritardo di crescita (moderato), rachitismo
Sindrome di Lowe	309000	OCRL	XL	Cataratta congenita, grave ritardo cognitivo, ritardo di crescita, ipotonia, rachitismo
Sindrome di Fanconi-Bickel (glicogenosi tipo XI)	227810	SLC2A2	AR	Ritardo di crescita, malattia epatica, ipoglicemia, rachitismo
Malattia di Wilson	277900	ATP7B	AR	Malattia epatica, sintomi neurologici, anello di Kayser-Fleisher, anemia emolitica, cardiomiopatia
Sindrome di Fanconi renotubulare di tipo 4 (R76W HNF4A)	616026	HNF4A	AD	Iperinsulinismo ed ipoglicemia neonatale, diabete mellito (talvolta), macrosomia, iperbilirubinemia, cisti epatiche, aumento delle transaminasi, difetti interatriali, anomalie valvolari, rachitismo
Malattie mitocondriali	N/A	Varia- bile	AR, sporadiche, AD, TM	Sintomi variabili, ingravescenti nel tempo, con coinvolgimento neurologico e di altri organi

AR: autosomica recessiva, AD: autosomica dominante, TM: trasmissione materna, XL: X-linked

Molte mitocondriopatie possono causare delle sindromi di Fanconi più o meno severe nell'ambito di quadri clinici solitamente molto gravi con coinvolgimento sistemico

livello renale ed epatico. I pazienti presentano, oltre alla sindrome di Fanconi, anche ipoglicemia a digiuno.

La **sindrome di Fanconi renotubulare di tipo 4** con diabete giovanile ad esordio in età adulta è causata da una variante patogenetica particolare (R76W) del gene *HNF4A*. I

pazienti possono manifestare iperinsulinismo neonatale ed ipoglicemia, bassa statura, anomalie epatiche e cardiache, e diabete mellito in età giovane-adulta.

Tra i **disordini del metabolismo proteico**, va ricordata la **tirosinemia ereditaria di tipo 1** causata dal deficit di attività dell'enzima fumaril-acetoacetato idrolasi, con conseguente formazione di succinil-acetone che danneggia il metabolismo delle cellule tubulari prossimali renali. La terapia si basa su una dieta a basso contenuto di fenilalanina e tirosina e sull'uso del nitisinone che blocca la formazione di succinil-acetone ed attenua significativamente il danno tubulare prossimale.

Tra i **disordini del metabolismo dei metalli**, va menzionato il **morbo di Wilson**, causato da un difetto del trasporto del rame. Raramente, tuttavia, i primi sintomi sono legati alla

sindrome di Fanconi. La terapia con penicillamina, se istituita precocemente, può far regredire le manifestazioni cliniche.

Infine, molte **mitocondriopatie** possono causare delle sindromi di Fanconi più o meno severe, nell'ambito di quadri clinici solitamente molto gravi con coin-

volgimento sistemico (il sistema nervoso è sempre coinvolto). Non esistono terapie specifiche, salvo nei difetti di biosintesi del coenzima Q10. Trattamenti con menadione, ubidecarenone, riboflavina, o acido ascorbico sono talvolta utilizzati con risultati tuttavia modesti.

Diagnosi differenziale

Esistono difetti selettivi del riassorbimento di soluti o delle proteine di basso peso molecolare a livello prossimale che non configurano un quadro di sindrome di Fanconi. Trattasi in genere di difetti di trasporto a livello della membrana apicale che possono causare perdite anormali di glucosio, aminoacidi, fosforo o bicarbonato. In questi casi, la proteinuria di basso peso molecolare è sempre assente o molto modesta. L'acidosi tubulare distale può mimare all'esordio una sindrome di Fanconi con disfunzione generalizzata del tubulo prossimale e del tubulo distale; possono essere presenti aminoaciduria, uricosuria, perdita di sodio, che regrediscono non appena l'acidosi metabolica viene corretta dalla terapia. Raramente i pazienti possono presentare una proteinuria di basso peso molecolare secondaria a varianti patogenetiche dei geni che codificano per i recettori cubilina/amnionless o megalina re-

L'intossicazione da metalli pesanti o l'esposizione ad alcuni farmaci nefrotossici possono essere causa delle forme acquisite, mentre alcune malattie sistemiche possono causare forme secondarie

sponsabili dell'endocitosi mediata da recettori. In questo caso, la proteinuria è isolata.

Le varianti che interessano il complesso cubilina/amnionless causano la sindrome di Imerlund-Gräsbeck che si caratterizza anche da anemia megaloblastica, essendo queste proteine responsabili anche del riassorbimento intestinale di vitamina B12, mentre le alterazioni di megalina causano la sindrome di Donnai-Barrow, estremamente rara e caratterizzata da un grave quadro malformativo.

Forme secondarie o acquisite

Numerose sostanze possono danneggiare il tubulo prossimale renale. La gravità e la reversibilità del danno tubulare varia in base al tipo di tossina, alle caratteristiche di esposizione (durata, entità) e alle caratteristiche intrinseche del paziente. Un tempo, una delle maggiori cause di sindrome di Fanconi era l'intossicazione da

metalli pesanti tra cui il piombo, che si associa spesso ad insufficienza renale cronica e danni al sistema nervoso, ed il cadmio, che è particolarmente tossico a livello osseo.

Tali intossicazioni sono ormai rare nei paesi occidentali; quando si verificano, sono generalmente secondarie a contaminazioni industriali del suolo.

Oggigiorno, i **farmaci chemioterapici** rappresentano una causa importante di sindrome di Fanconi acquisita; in particolare cisplatino e ifosfamida, la cui tossicità tubulare è dose-dipendente e spesso irreversibile. Gli altri farmaci maggiormente implicati nella sindrome di Fanconi sono gli antivirali, ad esempio il cidofovir, gli antibiotici aminoglicosidi, e gli antiepilettici, tra cui soprattutto l'acido valproico.

Alcune malattie sistemiche possono secondariamente causare una sindrome di Fanconi. Tra esse va menzionato il mieloma multiplo e le **paraproteinemie** che possono causare deposizione e cristallizzazione di catene leggere a livello del tubulo prossimale.

Malattie autoimmuni quali la sindrome di Sjögren o il lupus eritematoso sistemico possono causare un danno tubulare, generalmente diffuso o distale, ma talvolta limitato alle cellule del tubulo prossimale.

Bibliografia

- Sirac C, Bridoux F, Essig M, et al. Toward understanding renal Fanconi syndrome: step by step advances through experimental models. *Contrib Nephrol.* 2011; 169: 247-61.
- Foreman JW. Fanconi Syndrome. *Pediatr Clin North Am.* 2019; 66(1):159-167.
- Hoogstraten CA, Hoenderop JG, de Baaij JHF. Mitochondrial Dysfunction in Kidney Tubulopathies. *Annu Rev Physiol.* 2024; 86: 379-403.
- Devuyt O, Thakker RV. Dent's disease. *Orphanet J Rare Dis.* 2010; 5: 28.
- Emma F, Nesterova G, Langman C, et al. Nephropathic cystinosis: an international consensus document. *Nephrol Dial Transplant.* 2014; 29 Suppl 4(Suppl 4): iv87-94.
- Igarashi T, Emma F, and Hayes W. Fanconi syndrome. In *Pediatric Nephrology 8th edition*, Emma F, Goldstein S, Bagga A, Bates CM and Shroff R eds, Springer Nature Switzerland AG, 849-876, 2022.

Obesità genetiche: quando e perché sospettarle

Roberta Pajno¹, Maria Rosaria Galati², Agnese Camilla Solmi², Beatrice Volpe²

¹Unità di Pediatria, IRCCS Ospedale San Raffaele, Milano; ²Università Vita e Salute San Raffaele, Milano



L'obesità è una patologia cronica associata ad incrementata morbilità e mortalità. Rappresenta la principale endemia pediatrica del secolo, con una prevalenza che è aumentata esponenzialmente a livello globale, passando dall'8% nel 1990 al 20% nel 2022 nella fascia di età 5-19 anni (1). In età pediatrica la diagnosi di obesità si basa su specifiche curve di riferimento per età e sesso (Tab. 1). L'obesità deriva da una complessa interazione tra fattori genetici, epigenetici, ambientali e comportamentali che determinano uno squilibrio tra intake calorico e spesa energetica.

Le cause ambientali hanno un ruolo centrale nell'obesità cosiddetta **essenziale** (o primaria). Esiste tuttavia una componente genetica alla base della variabilità interindividuale del peso corporeo: i fattori genetici possono contribuire fino al 25% nel predisporre all'obesità (2). La crescente identificazione di varianti genetiche suggerisce che l'obesità dovrebbe essere definita "**poligenica**", non solo "**essenziale**".

A differenza della forma poligenica, esistono rare forme di obesità "**genetiche**" che si caratterizzano per l'elevata penetranza del singolo difetto genetico e la scarsa/

tab. 1 | Criteri diagnostici per obesità e sovrappeso in età pediatrica

Fascia d'età	0-2 anni	2-5 anni	5-18 anni
Parametro di riferimento	Rapporto peso-lunghezza	BMI	BMI
Percentili di riferimento	OMS 2006	OMS 2006	OMS 2007
>85° p.le	Rischio sovrappeso	Rischio sovrappeso	Sovrappeso
>97° p.le	Sovrappeso	Sovrappeso	Obesità
>99° p.le	Obesità	Obesità	Obesità grave

assente influenza dei fattori ambientali. Queste forme presentano un rischio maggiore di complicanze e una prognosi peggiore: infatti, i rischi di comorbidità legate all'obesità aumentano con l'insorgenza precoce e la maggiore gravità dell'obesità e sono quindi maggiori nelle obesità genetiche (2).

Omeostasi del peso corporeo

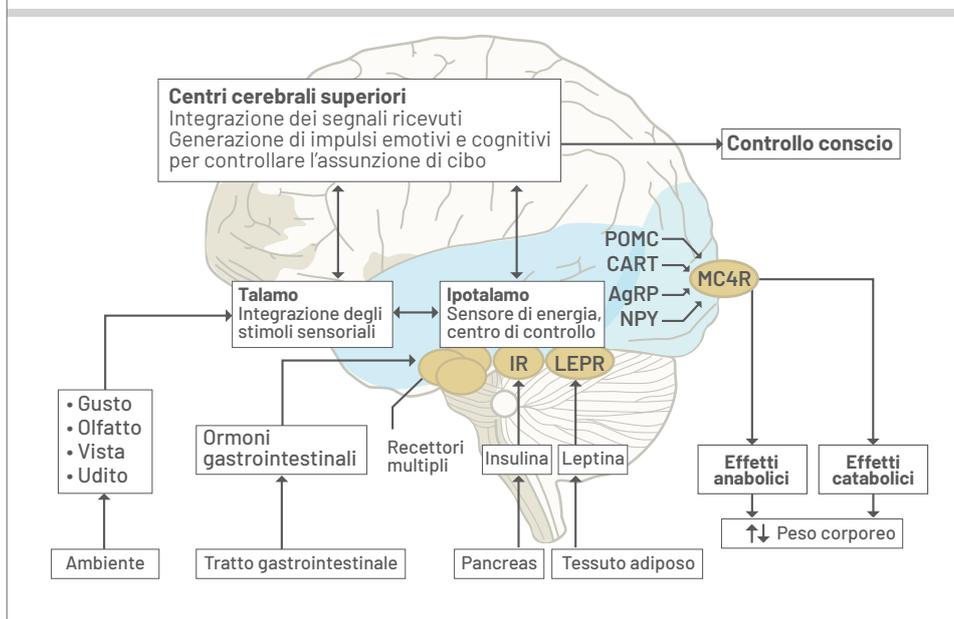
Il controllo dell'appetito è regolato da circuiti neuroendocrini che coinvolgono il tessuto adiposo, il tratto gastrointestinale (GI) e il sistema nervoso centrale. I princi-

Elevata penetranza del singolo difetto genetico e scarsa o assente influenza di fattori ambientali caratterizzano le obesità genetiche

pali sistemi regolatori sono (Fig. 1): - Il **sistema omeostatico** è principalmente regolato dall'ipotalamo e dal tronco encefalico. A livello ipotalamico sono coinvolti due tipi di neuroni: quelli che producono neuropeptide Y (NPY) e peptide agouti-correlato (AgRP), e quelli che producono proopiomelanocortina (POMC).

La leptina, un ormone secreto dalle cellule adipose, regola questi neuroni tramite dei recettori specifici: alti livelli di leptina inducono il senso di sazietà, inibendo la produzione di NPY e AgRP; viceversa, bassi livelli di leptina ne stimolano la produzione, incrementando il senso di fame (3). La leptina stimola anche la produzione di POMC, che, attiva i recettori della melanocortina 4 (MC4R) inducendo sazietà. L'equilibrio tra questi segnali determina il comportamento alimentare, interagendo con segnali a lungo termine

fig. 1 | Centri regolatori dell'appetito



prodotti dalla massa grassa e segnali a breve termine prodotti dal sistema GI (3).

- Il sistema non omeostatico è regolato da centri cerebrali a livello superiore. Dopo l'integrazione nel talamo, i segnali omeostatici si combinano con gli stimoli sensoriali (vista, olfatto e gusto) e con le esperienze; gli impulsi emotivi e cognitivi generati regolano quindi l'assunzione di cibo (3).

Quando questi circuiti regolatori sono alterati, lo squilibrio tra intake calorico e spesa energetica conduce a obesità.

Classificazione delle obesità genetiche

Storicamente le obesità genetiche sono state classificate in:

■ **Obesità sindromiche**, caratterizzate da un fenotipo clinico complesso in cui all'obesità si associano altre manifestazioni cliniche quali ritardo dello sviluppo neuromotorio e mal-

Per la Prader-Willi, la più comune tra le oltre 80 obesità sindromiche, è fondamentale una presa in carico multidisciplinare in grado di modificare precocemente lo stile di vita

formazioni organo-specifiche (2). Sono dovute a mutazioni in singoli geni o delezioni/difetti dell'imprinting in specifiche regioni cromosomiche.

■ **Obesità monogeniche**, caratterizzate dal punto di vista fenotipico quasi unicamente dalla grave obesità, sono forme causate da una mutazione di un singolo gene all'interno della via MC4R (2).

Va sottolineato come tale classificazione sia unicamente fenotipica (presenza o meno di ritardo neuromotorio e/o di malformazioni d'or-

gano) e non abbia una correlazione eziopatogenetica; infatti è ormai noto che alcune forme di obesità sindromica siano dovute alla mutazione di un singolo gene afferente alla via MC4R (come nel caso della sindrome di Bardet-Biedl, e della sindrome di Alström) (2).

Obesità sindromiche

Sono state descritte oltre 80 diverse sindromi che si associano ad obesità (Tab. 2); la più comune è la sindrome di Prader-Willi (PWS) (2).

La PWS, causata da un difetto dell'imprinting della regione cromosomica 15q11-13, si caratterizza per diverse fasi nutrizionali (4): ipotonia muscolare e difficoltà di suzione con scarso accrescimento nel periodo neonatale e nella prima infanzia; a partire dai 2-4 anni rallentamento del metabolismo basale, iperfagia e conseguente obesità severa. Possono essere presenti altre manifestazioni di tipo ormonale, cognitivo-comportamentale, ortopediche e disturbi del sonno. Tuttavia, la morbilità e la mortalità della PWS sono principalmente dovute alle complicanze dell'obesità grave. Ad oggi la storia naturale della PWS è cambiata grazie al percorso multidisciplinare di educazione familiare che consente la precoce modifica dello stile di vita (4). Pertanto, in caso di ipotono neonatale è indispensabile effettuare un test di metilazione per la diagnosi genetica al fine di indirizzare i pazienti ad un centro di III livello

tab. 2 | **Principali condizioni sindromiche associate ad obesità**

Sindrome	Genetica	Caratteristiche cliniche oltre obesità
Alström	AR, <i>ALMS1</i>	Bassa statura, obesità, insulino-resistenza e diabete di tipo 2, disfunzione epatica, ipogonadismo, iperandrogenismo nelle femmine, ipotiroidismo, retinopatia, perdita dell'udito, cardiomiopatia, insufficienza renale
Bardet-Biedl	(Generalmente) AR, <i>BBS1-BBS12</i>	Statura normale, obesità, ipogonadismo, polidattilia, distrofia retinica, malformazioni e disfunzioni renali, disabilità cognitiva
Borjeson-Forsman-Lehmann	X linked, <i>PHF6</i>	Obesità, deficit cognitivo, facies tipica, ipogonadismo, dita delle mani affusolate e dei piedi corte
Carpenter	AR, <i>RAB23, MEGF8</i>	Obesità, bassa statura, disabilità intellettiva, polidattilia, sindattilia
Cohen	AR, <i>COH1</i>	Obesità, distrofia retinica, sordità neurosensoriale, diabete, cardiomiopatia dilatativa, denti centrali superiori prominenti, capelli e sopracciglia folti, ciglia lunghe
Laron	AR, <i>GHR</i>	Bassa statura con insensibilità al GH, obesità, dismorfismi, ipogonadismo, convulsioni
Osteodistrofia ereditaria di Albright	AD, <i>GNAS1</i>	Bassa statura, obesità, viso rotondo, brachidattilia, ossificazioni sottocutanee. Talvolta lieve ritardo dello sviluppo. Se ereditato dalla madre, possibile pseudoipoparatiroidismo di tipo 1a
Prader - Willi	Perdita contributo paterno a livello di 15q11-q13 (delezione paterna o disomia uniparentale materna)	Ipotonia neonatale, difficoltà di suzione, ritardo acquisizione tappe sviluppo, disabilità intellettiva, disturbi comportamentali/psichiatrici, iperfagia ed obesità, ridotta massa muscolare, dismorfismi facciali, ritardo sviluppo puberale/ipogonadismo, bassa statura, ipotiroidismo centrale, scoliosi, disturbi del sonno (apnee centrali, apnee ostruttive, narcolessia, sonnolenza diurna)
Smith-Magenis	Sporadica	Bassa statura, obesità, anomalie cranio facciali, disabilità intellettiva, comportamenti autolesionistici, disturbi del sonno
X Fragile	X linked, <i>FMR1</i>	Disabilità intellettiva, obesità, disturbi del comportamento, comportamenti simil-autistici, macroorchidismo, fronte alta, orecchie grandi e prominenti, iperlassità articolare
Sindrome da delezione prossimale 16p11.2	AD	Ritardo dello sviluppo e del linguaggio, deficit cognitivo lieve, disturbi dello spettro autistico, lievi dismorfismi variabili, obesità

per la presa in carico (4) e l'avvio della terapia con somministrazione dell'ormone della crescita (GH) entro l'anno di vita.

Obesità monogeniche

Le obesità monogeniche presentano obesità grave ad esordio precoce associata ad iperfagia (2). Non sono presenti generalmente ritardo neuromotorio né malformazioni d'organo. Tuttavia, le singole mutazioni geniche si associano a manifestazioni specifiche (Tab. 3), tra cui difetti ormonali ipotalamici (come in alcune forme sindromiche di obesità)(2).

Quando sospettare una forma di obesità genetica

Le linee guida raccomandano test

Le linee guida raccomandano test genetici nei bambini con obesità grave ad esordio precoce, iperfagia e/o storia familiare di obesità grave

genetici nei bambini con obesità grave (BMI $\geq 120\%$ del 95° percentile) ad esordio precoce, iperfagia e/o una storia familiare di obesità grave (5).

Per esordio precoce si intende prima dei 5 anni di età (2) in quanto l'obesità essenziale tipicamente insorge dopo i 6-7 anni (6).

L'iperfagia è definita come fame continua e insaziabile che può sfociare in un comportamento osses-

sivo di ricerca di cibo (Tab. 4) (7). L'iperfagia è difficile da oggettivare, anche se si sta diffondendo l'utilizzo di specifici questionari come quello proposto da Dykens (7).

La presenza di familiarità è un elemento discordante tra le differenti pubblicazioni. Nelle forme ad ereditarietà autosomica dominante (AD) è presente obesità severa in uno dei genitori; tuttavia, l'eccesso ponderale in entrambi i genitori è spesso presente nei casi di obesità poligenica come fattore ambientale favorente. La presenza di genitori normopeso potrebbe quindi porre il sospetto di una forma autosomica recessiva (AR) o dominante *de novo*.

Ulteriori red flags sono quei sintomi associati alle forme mono-

tab. 3 | **Caratteristiche cliniche distintive delle obesità monogeniche**

Patologia	Ereditarietà	Crescita	Anomalie endocrine	Altre caratteristiche cliniche oltre obesità
Deficit leptina	AR	Crescita lineare normale con altezza adulta ridotta a causa dell'assenza di scatto di crescita puberale	Ipogonadismo ipogonadotropo, ipotiroidismo centrale	Frequenti infezioni infantili correlate a anomalie nel numero e funzione delle cellule T
Deficit LEPR	AR	Crescita lineare normale con altezza adulta ridotta a causa dell'assenza di scatto di crescita puberale	Ipogonadismo ipogonadotropo, ipotiroidismo centrale	Frequenti infezioni infantili correlate a anomalie nel numero e funzione delle cellule T
Deficit MC4R	AD o AR	Aumento della massa magra e crescita lineare accelerata	Iperinsulinismo	Possibile ipotensione
Deficit POMC	AR	Crescita accelerata durante l'infanzia	Insufficienza surrenalica da deficit di ACTH, ipotiroidismo lieve	Capelli rossi/arancioni, pelle chiara in pazienti bianchi non iberici o non latini
Deficit proteina PC1/3 causato da varianti bialleliche in PCSK1	AD o AR	Ritardo di crescita nella prima infanzia	Ipglicemia, ipotiroidismo centrale, insufficienza surrenalica da deficit di ACTH	Malassorbimento intestinale, diarrea nella prima infanzia
Deficit SRC1	NS	NS	Espressione di POMC indotta dalla leptina alterata, PCOS, bassi livelli di testosterone e gonadotropine	Anamnesi di fratture dopo traumi minori, fibrosi epatica, diabete/insulinoreistenza
Deficit SIM1	NS	Ipotonia neonatale e difficoltà di alimentazione	Ipogonadismo	Ritardo dello sviluppo, dismorfismi facciali
Deficit SH2B1	NS	Statura finale ridotta in età adulta	Insulinoreistenza	Ritardo del linguaggio

geniche o sindromiche (Tab. 5) (2). La presenza di grave ritardo cognitivo e/o disturbo dello spettro autistico (ASD) come unica manifestazione associata all'obesità può essere fuorviante: spesso le forme più gravi di ASD sfociano in grave obesità, secondaria al mancato controllo del disturbo comportamentale e non ad iperfagia. La diagnosi differenziale è spesso difficile (8).

Algoritmo diagnostico

Il sospetto clinico di obesità genetica si basa su un'accurata valutazione anamnestica, antropometrica e clinica, escludendo forme secondarie (Tab. 6).

Dovrebbe essere condotta un'attenta anamnesi familiare, ricercando la presenza di consanguineità genitoriale, storia di obesità severa o interventi di chirurgia bariatrica in famiglia (1).

tab. 4 | **Caratteristiche dell'iperfagia**

Contrarietà/rabbia quando il cibo desiderato viene negato
Tentativo di contrattare o manipolare le persone per ottenere più cibo
Difficoltà a distogliere l'attenzione dal cibo/perseveranza nella ricerca di cibo
Cercare cibo nella spazzatura
Alzarsi di notte per ricerca di cibo
Rubare il cibo di nascosto
Ingerire sostanze non edibili
Interferenza di pensieri/discorsi/comportamenti legati al cibo con la routine quotidiana

tab. 5 | **Red flags per obesità genetica in età pediatrica**

Insorgenza precoce di obesità grave prima dei 5 anni
Rapido aumento di peso prima dei 2 anni
Iperfagia
Peso normale dei genitori o grave obesità in un genitore richiedente chirurgia bariatrica
Genitori consanguinei
Manifestazioni cliniche specifiche: ritardo dello sviluppo/cognitivo, disturbi comportamentali, ipogonadismo, ipotiroidismo centrale, insufficienza surrenalica, bassa statura, pseudoipoparatiroidismo, capelli rossi e pelle chiara, diarrea persistente, immunodeficienza

Fondamentale valutare le curve di crescita: quella del peso permette di stabilire l'età di insorgenza dell'obesità, quella dell'altezza la presenza di un arresto di crescita staturale

È necessario ricercare la presenza di problematiche durante il periodo neonatale, valutare lo sviluppo neuromotorio e la presenza di problemi comportamentali.

È fondamentale valutare le curve di crescita del paziente: la curva del peso permette di stabilire l'età di insorgenza dell'obesità, quella dell'altezza la presenza di un arresto di crescita staturale e/o bassa statura. Va valutata l'esecuzione di eventuali esami ormonali (assi ipofisari, bilancio calcio fosforo), strumentali e visite specialistiche (visita oculistica con elettroretinogramma, visita neuropsichiatrica con quoziente di sviluppo e visita otorinolaringoiatrica con audiogramma) (9).

Una volta posto il sospetto di obesità genetica, le indagini successive sono guidate dalle manifestazioni aggiuntive identificate, come indicato dall'algoritmo proposto da Mainieri et al. (Fig. 2)(2).

Trattamento

L'obesità genetica rappresenta un importante problema di gestione

quotidiana. L'iperfagia peggiora in modo significativo la qualità di vita del paziente e della famiglia che deve continuamente supervisionarlo; a questa spesso si aggiungono manifestazioni invalidanti quali ritardo cognitivo, disturbi comportamentali e cecità.

Ricevere la conferma di una diagnosi genetica aiuta le famiglie a gestire il carico psicologico della patologia. Inoltre, la diagnosi precoce consente la presa in carico multidisciplinare in centri di III livello.

Ad oggi il gold standard nel trattamento delle obesità genetiche restano le indicazioni dietetico-comportamentali, spesso estremamente restrittive e poco efficaci se introdotte quando il paziente

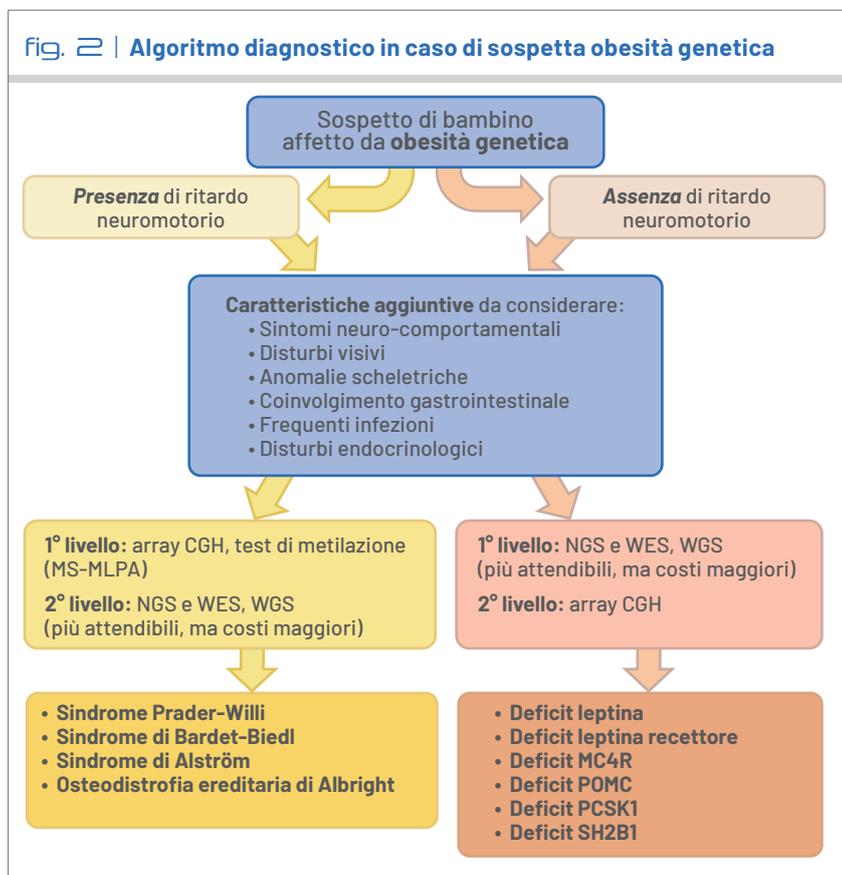
ha già sviluppato un suo stile di vita. Una presa in carico precoce e uno stile di vita adeguato sin dalla nascita può modificare la storia naturale della patologia. Esempio ne è la PWS: studi evidenziano come un'adeguata educazione familiare effettuata sin dalla nascita del piccolo permettono di prevenire l'insorgenza di obesità o almeno di ritardarla di diversi anni (4).

Recentemente i progressi compiuti in ambito genetico hanno aperto la strada a trattamenti farmacologici innovativi per diverse forme di obesità genetica, mirati agli specifici meccanismi patogenetici alterati. Per esempio è stata recentemente approvata dall'AIFA la terapia con setmelanotide (agonista selettivo del recettore MC4R)

tab. 6 | Diagnosi differenziale tra le diverse forme di obesità

Categoria	Eziologia	Età di insorgenza	Caratteristiche associate	Iperfagia
Obesità poligenica/essenziale	Interazione tra fattori genetici, epigenetici e ambientali	Variabile (>6-7 anni)	Non specifici segni clinici di sindromi o patologie endocrine/genetiche	No
Endocrinopatie	- Ipotiroidismo severo - Ipercorticosurrenalismo - Deficit di GH congenito/acquisito - Pseudoipoparatiroidismo	Qualsiasi età	- Bassa statura e/o rallentamento della crescita - Cute sottile e atrofica con strie rubre ingraescenti - Obesità troncolare - Iperensione arteriosa - Alterazioni mestruali/arresto sviluppo puberale - Segni di iperandrogenismo - Ipoglicemia neonatale	Variabile
Obesità monogeniche	Mutazione di un singolo gene	Esordio precoce (età < 5 anni)	- Deficit ipotalamo-ipofisari - Deficit immunitari	Si
Obesità sindromiche	Mutazioni in singoli geni o delezioni/difetti dell'imprinting in specifiche regioni cromosomiche	Esordio precoce (età < 5 anni)	- Ritardo neuro-motorio/cognitivo - Deficit ipotalamo-ipofisari - Dismorfismi facciali - Alterazioni oculari/uditive - Malformazioni/difunzioni d'organo	Si
Obesità iatrogene	Secondarie ad assunzione di: - Antipsicotici - Antidepressivi - Corticosteroidi - Anticonvulsivanti	Qualsiasi età	Aumento di peso dovuto a farmaci, senza specifici segni clinici di sindromi o patologie endocrine/genetiche	Variabile

fig. 2 | **Algoritmo diagnostico in caso di sospetta obesità genetica**



La diagnosi genetica garantisce un intervento tempestivo in termini di gestione terapeutica ed aiuta le famiglie a fare fronte al carico psicologico della patologia

genetici nel pathway MC4R, setmelanotide non ha effetto sul peso né sull'iperfagia.

Conclusioni

Una piccola percentuale delle obesità infantili è attribuibile a forme genetiche, tipicamente caratterizzate da iperfagia e ridotta spesa energetica. Le attuali conoscenze sui meccanismi genetici associati all'obesità si stanno rapidamente espandendo. I test genetici sono raccomandati per i bambini che presentano obesità estrema e precoce con iperfagia. La diagnosi precoce di obesità genetica garantisce un intervento tempestivo in termini di gestione terapeutica e prevenzione dello sviluppo di condizioni metaboliche associate.

per quelle forme di obesità monogenica secondarie ad un'alterazione nel pathway del MC4R, tra cui il deficit di LEPR, PCSK1, POMC3 e la

BBS. Questo farmaco è efficace nel trattare l'iperfagia dovuta ad un'alterazione a monte del recettore MC4R(10). Nei pazienti senza difetti

Bibliografia

1. Valerio G, Saggese G, Maffei C, et al. Diagnosi, trattamento e prevenzione dell'obesità del bambino e dell'adolescente. Consensus della Società Italiana di Pediatria e della Società Italiana di Endocrinologia e Diabetologia pediatrica, 2017.
2. Fitch AK, Malhotra S, Conroy R. Differentiating monogenic and syndromic obesities from polygenic obesity: Assessment, diagnosis, and management. *Obes Pillars*. 2024;11:100110.
3. Lister NB, Baur LA, Felix JF, et al. Child and adolescent obesity. *Nat Rev Dis Primers*. 2023;9(1):24.
4. Butler MG, Miller JL, Forster JL. Prader-Willi Syndrome - Clinical Genetics, Diagnosis and Treatment Approaches: An Update. *Curr Pediatr Rev*. 2019;15(4):207-244.
5. Styne DM, Arslanian SA, Connor EL, et al. Pediatric Obesity-Assessment, Treatment, and Prevention: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *J Clin Endocrinol Metab*. 2017;102(3):709-757.
6. Wrzosek M, Wiśniewska K, Sawicka A, et al. Early Onset of Obesity and Adult Onset of Obesity as Factors Affecting Patient Characteristics Prior to Bariatric Surgery. *Obes Surg*. 2018; 28, 3902-3909.
7. Arnouk L, Chantereau H, Courbage S, et al. Hyperphagia and impulsivity: use of self-administered Dykens' and in-house impulsivity questionnaires to characterize eating behaviors in children with severe and early-onset obesity. *Orphanet J Rare Dis*. 2024;19(1):84.
8. Curtin C, Jojic M, Bandini LG. Obesity in children with autism spectrum disorder. *Harv Rev Psychiatry*. 2014;22(2):93-103.
9. Dollfus H, Lilien MR, Maffei P, et al. Bardet-Biedl syndrome improved diagnosis criteria and management: Inter European Reference Networks consensus statement and recommendations. *Eur J Hum Genet*. 2024; 32, 1347-1360.
10. Clément K, van den Akker E, Argente J, et al. Efficacy and safety of setmelanotide, an MC4R agonist, in individuals with severe obesity due to LEPR or POMC deficiency: single-arm, open-label, multicentre, phase 3 trials. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2020;8(12):960-970.

Intelligenza artificiale e malattie rare

Arrigo Schieppati

UOC Malattie Rare, Centro di Ricerche Cliniche Aldo e Cele Daccò, Istituto di Ricerche Farmacologiche Mario Negri IRCCS, Ranica (Bergamo)



Wikipedia definisce l'intelligenza artificiale (IA) come la capacità o il tentativo di un sistema artificiale di simulare l'intelligenza umana attraverso l'ottimizzazione di funzioni matematiche (1). Interrogiamo Google: in 0,45 secondi, si trovano 9.090.000 risultati relativi all'IA (in Italiano). E PubMed? 269 mila riscontri specifici ad IA in medicina e biologia, ma con un andamento esponenziale negli ultimi 10 anni: da circa 6800 nel 2014 ai 49 mila del 2024. La storia dell'IA in biologia affonda le sue radici negli anni '60 e '70, con lo sviluppo di Dendral, un "sistema esperto" sviluppato per la risoluzione di problemi in chimica organica.

Poi venne MYCIN, uno dei primi sistemi di IA applicati alla medicina, per diagnosticare le infezioni batteriche. Non ebbe fortuna. Negli anni '80 e '90 la diffusione di computer con grandi potenze di calcolo e l'era della connettività aprirono nuove prospettive per l'IA.

Oggi ha dato tanta "popolarità" al tema la diffusione dei cosiddetti chatbot, di cui il più celebre è ChatGPT, lanciato da OpenAI nel novembre 2022. Un chatbot è un software progettato per simulare una conversazione con un essere umano che sembri verosimile. I chatbot utilizzano sistemi di elaborazione del linguaggio naturale. Non si tratta di novità assolute: l'origine dei chatbot può essere fatto risalire alle idee di Alan Turing, negli anni '50, e ai successivi "esperimenti" degli anni '60 e '70. La app di ChatGPT, che può essere scaricata e installata su ogni telefono, utilizza un modello linguistico di grandi dimensioni per interagire in modo naturale e fluido con gli utenti, coprendo una vasta gamma di argomenti. Con ChatGPT sono emersi così - come suggerisce nel

suo ultimo fascicolo la rivista *MicroMega* (2) - gli apocalittici e gli integrati della IA. C'è chi la definisce una innovazione epocale, e sostiene che siamo di fronte ad una rivoluzione antropologica, anche se di simili svolte drammatiche è punteggiata la storia: il motore a scoppio, o "l'invenzione" del container che ha trasformato il modo di commerciare su scala globale.

Diversi contributi di esperti nel citato numero di *MicroMega*, (ri)portano alla nostra attenzione alcuni ambiti nei quali la IA suscita paralleli entusiasmi e preoccupazioni. Ci si pone il quesito di come l'IA influenzerà il

sapere umanistico, la cui fondamentale caratteristica è l'esercizio della critica, difficilmente soppiantabile da meccanismi artificiali, di cui per altro non conosciamo fino in fondo il funzionamento (come anche sottolinea il prof. Remuzzi in un recente intervento su *La Lettura del Corriere della Sera*); o la concezione della democrazia, che potrebbe essere messa in discussione dal predominio degli algoritmi (l'algoritmocrazia!). La ricerca scientifica e la medicina possono trarre (e già traggono) vantaggi

dall'IA applicata allo sviluppo di nuove conoscenze scientifiche e di nuove opportunità per la diagnosi, prevenzione e cura delle malattie.

Pur tenendo presente tutti i limiti e i rischi dell'IA nei diversi campi della conoscenza, dobbiamo mettere anche in evidenza le potenzialità di questa innovazione nell'assistenza sanitaria. Il cosiddetto apprendimento automatico consente l'analisi efficiente di vasti dataset per effettuare previsioni diagnostiche o fornire raccomandazioni di trattamento personalizzate. Come per gli altri ambiti della medicina, anche per le

Tra i vantaggi offerti dall'IA applicata a ricerca scientifica e medicina vi è lo sviluppo di nuove opportunità per diagnosi, prevenzione e cura delle malattie

malattie rare l'impiego di modalità applicative della IA può aprire prospettive di grande interesse per medici e pazienti (4). Gli ambiti nei quali le diverse forme fin qui sviluppate di IA possono giocare un ruolo a supporto di diagnosi e cura delle malattie rare sono molteplici, e il loro impiego è già in atto. Una disanima esauriente di questi ambiti non è qui possibile, e li enunciamo sommariamente per titoli generali.

Sono già disponibili sistemi di supporto alle decisioni diagnostiche che possono assistere il medico fornendo un elenco di diagnosi differenziali pertinenti. Sono stati progettati e sono già utilizzati algoritmi per compilare reti e registrare informazioni su malattie rare per identificare nuovi casi. Un potenziale limite dell'applicazione di algoritmi di IA nelle malattie rare risiede nella necessità di avere a disposizione grandi quantità di dati da analizzare, non sempre disponibili. Tuttavia l'evoluzione informatica può superare questo ostacolo, per esempio cercando indici clinici che sono comunemente trascurati nel corso iniziale dell'identificazione delle malattie rare.

Considerato che circa l'80% delle malattie rare è causata da mutazioni genetiche, i ricercatori hanno esplorato la possibilità che l'IA possa essere messa al servizio dell'indagine genetica, e infatti diversi strumenti sono stati sviluppati per una varietà di malattie rare, come PhenIX e Xrare.

La sperimentazione clinica è uno dei passaggi più importanti nella ricerca. Il disegno e la conduzione degli studi clinici può avvalersi della IA per migliorare la progettazione di protocolli e portare ad un miglioramento della conduzione della ricerca (5).

Non meno importante è l'uso della IA nello screening di molecole allo scopo di individuare quelle più promettenti da sottoporre a sperimentazione, riducendo in questo modo i tempi per trasferire i risultati della

ricerca alla pratica. Tutti questi aspetti hanno importanza per le malattie rare, per le quali la difficoltà a individuare nuove terapie e a disegnare e condurre studi clinici è da sempre al centro dell'attenzione di ricercatori e pazienti.

Considerati i tempi e i costi dello sviluppo di un farmaco, ogni fallimento nel condurre a termine lo studio di terapie innovative rappresenta una perdita importante. L'IA ha il potenziale per migliorare tutte le fasi dello sviluppo dei farmaci, evitando o riducendo tutti i rischi di fallimento (progettazione inadeguata, scarso reclutamento dei pazienti, inefficienza nella conduzione e nel monitoraggio dello studio). Inoltre la IA può contribuire al cosiddetto riutilizzo di farmaci già in uso e registrati per nuove indicazioni, un'opzione significativa per le malattie rare.

La domanda che chi affronta oggi il tema dell'IA in medicina si pone spesso è quella dei rischi che essa comporta.

Eugenio Santoro (6) ci ricorda che uno dei rischi dell'uso della IA in medicina è che impieghi sistemi non sufficientemente testati e supportati da prove scientifiche, suggerendo che come ogni altra pratica innovativa dovrebbero essere testati con studi metodologicamente validi. Per altro queste indicazioni sono state stabilite da un documento pubblicato dal Ministero della Salute sull'uso dei sistemi di intelligenza artificiale come strumento di supporto alla diagnostica. Per concludere una considerazione personale. Nel corso della carriera di ogni medico si assiste allo sviluppo di nuovi strumenti diagnostici e terapeutici, e anche di paradigmi concettuali nell'esercizio della professione. Queste innovazioni, i medici le hanno sempre accolte con interesse ma hanno sempre presente lo specifico dell'agire clinico: il rapporto tra due persone, il curante e il curato. Non sarà diverso con l'IA: non è e non sarà qualcosa che andrà a modificare questo rapporto.

Identificazione di bersagli farmacologici, riposizionamento di farmaci, analisi di dati e supporto diagnostico sono alcuni esempi di applicazione dell'IA nelle malattie rare

Bibliografia

1. https://it.wikipedia.org/wiki/Intelligenza_artificiale
2. Prologo. MicroMega n.6/2024, pag. 9 e segg.
3. Rajpurkar P, Chen E, Banerjee O, Topol EJ. AI in health and medicine. Nat Med. 2022;28(1):31-38.
4. He D, Wang R, Xu Z, et al. The use of artificial intelligence in the treatment of rare diseases: A scoping review. Intractable Rare Dis Res. 2024;13(1):12-22.
5. Subbiah V. The next generation of evidence-based medicine. Nat Med. 2023;29(1):49-58.
6. Santoro E. Intelligenza artificiale in medicina: siamo pronti? Recenti Prog Med. 2023;114(3):142-144.

Un insolito caso di diarrea cela un tumore neuroendocrino atipico occulto

Carola M. Gagliardo, Davide Noto

Dipartimento di Promozione della Salute, Salute Materno-Infantile, Medicina Interna e Specialistica di Eccellenza "G. D'Alessandro" (PROMISE), Università di Palermo



Un uomo di 71 anni di razza caucasica si è presentato in pronto soccorso ed è stato ricoverato presso il reparto di Medicina Interna per la persistenza di diarrea acquosa cronica intermittente, iniziata un anno prima. La diarrea è stata accompagnata da una significativa perdita di peso (circa 16 kg in un anno), non legata alle abitudini alimentari. Gli episodi diarroici duravano circa 2-3 settimane, con fino a 8 scariche al giorno, per poi cessare spontaneamente.

In anamnesi il paziente riportava artrite reumatoide in trattamento steroideo ed ipertensione arteriosa trattata con beta-bloccante, ace-inibitore e idroclorotiazide. All'atto del ricovero sono stati rilevati segni da grattamento agli arti inferiori, dovuti a prurito sporadico, ed un flushing al volto. Gli esami del sangue hanno mostrato un leggero aumento della PCR (13,9 mg/L) e una lieve ipereosinofilia (E 12,3%). Sono stati dosati i marcatori tumorali (CA 19-9, CEA, CA 125, NSE) e l'assetto ormonale tiroideo, risultati nei limiti di norma.

Una TC dell'addome senza e con mezzo di contrasto (mdc) ha rivelato un ispessimento diffuso del sigma, microcalcificazioni della coda del pancreas (Fig. 1).

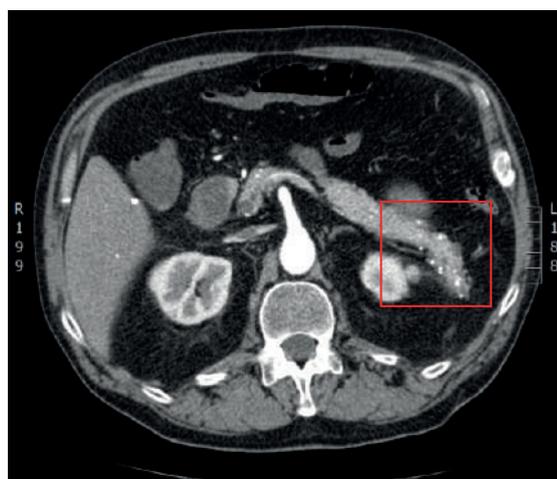
Nel corso della degenza sono state escluse le cause infettive tramite esami sierologici e colturali su feci, la celiachia e la presenza di insufficienza pancreatica mediante il dosaggio delle elastasi, chimotripsina ed esame chimico delle feci. Nel sospetto di una possibile malattia infiammatoria intestinale (IBD), è stata eseguita una colonscopia con biopsia che ha documentato a livello del sigma un infiltrato eosinofilo nella lamina propria, come

da quadro di colite inattiva non specifica. Una successiva entero-TC ha escluso segni di IBD nell'intestino tenue.

Escluse le cause più comuni di diarrea cronica, è stata ipotizzata la presenza di un tumore neuroendocrino (NET) occulto. Sono stati quindi dosati i valori della Cromogranina A (CgA), risultati signifi-

Escluse le cause infettive, la celiachia e la presenza di insufficienza pancreatica è stata ipotizzata la presenza di un NET occulto

fig. 1 | TC addome senza mdc



Il riquadro rosso mostra la presenza delle microcalcificazioni del processo uncinato della coda pancreatica, in assenza di masse tumorali visibili.

cattivamente aumentati (913 mcg/L, valori normali <101,9 mcg/L) ed è stata eseguita la raccolta nelle 24 ore, successive a una dieta priva di amine, per il dosaggio dell'acido 5-idrossiindoleacetico (5-HIAA), metanefrine, normetanefrine, catecolamine, acido omovanillico e vanilmandelico. Tali biomarcatori sono tuttavia risultati nella norma, rendendo meno probabile l'ipotesi di un NET sercenernte. Al fine di escludere definitivamente tale ipotesi, date invece le caratteristiche della diarrea fortemente suggestive di NET, è stata eseguita

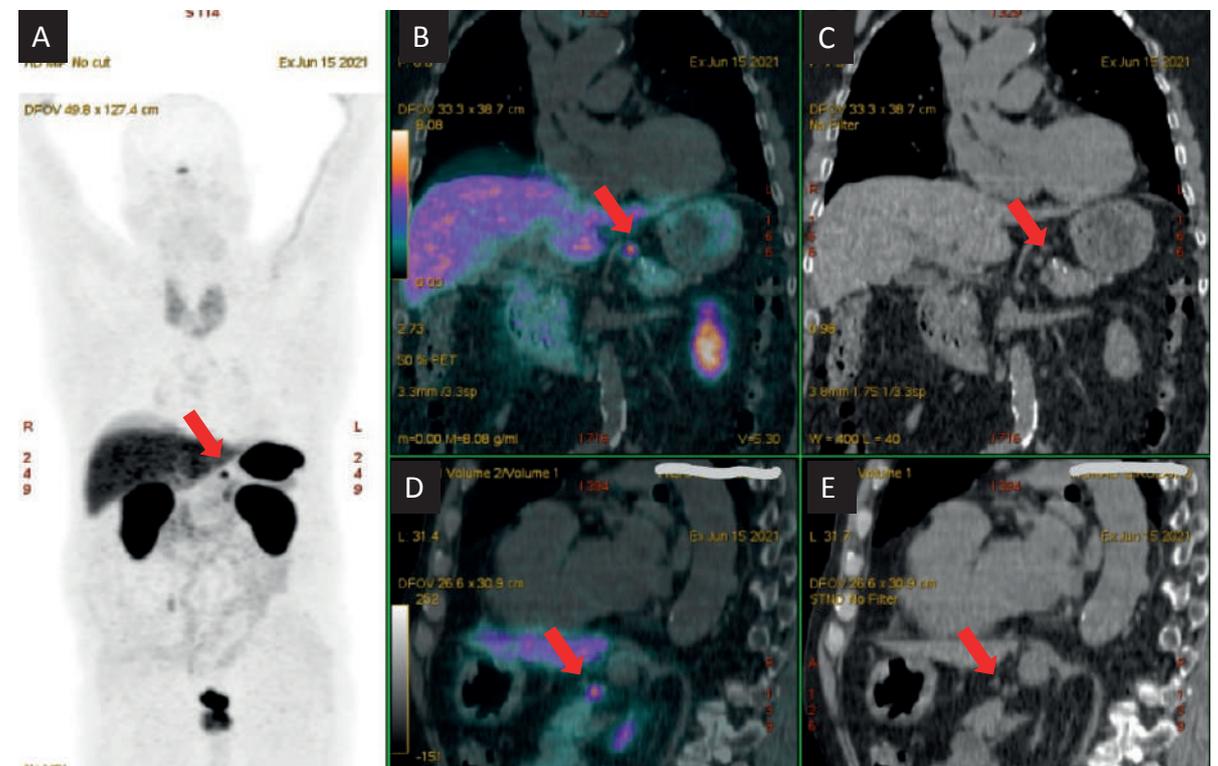
una 68 Gallio-DOTATOC PET/CT. Questo esame ha evidenziato un nodulo di 9 mm nel tessuto adiposo peripancreatico, con un'elevata espressione dei recettori della somatostatina SSTR2/5 (Fig. 2).

In accordo con le recenti linee guida, questo risultato ci ha permesso di fare diagnosi di **sindrome da carcinoide atipica da NET** (1).

Una volta definita la diagnosi, il paziente ha iniziato un trattamento con l'analogo della somatostatina a lunga durata d'azione - lanreotide - che ha portato a una riduzione della frequenza degli episodi di diarrea. Sono state successivamente eseguite due ecografie transesofagee (CEUS) ed RMN dell'addome superiore, che non hanno confermato la presenza di tale lesione. Ad un anno di follow-up, una nuova TC dell'addome con mdc ha questa volta evidenziato la presenza di un nodulo centimetrico pancreatico, che ha motivato l'intervento di rese-

Grazie alla PET con il Gallio, eseguita sulla base del sospetto clinico, è stato possibile fare diagnosi di sindrome da carcinoide atipica da NET

fig. 2 | 68 Gallio-DOTATOC PET/CT



La figura mostra le immagini PET identificanti una formazione di tessuto di 9 mm situata nello spazio adiposo tra il corpo del pancreas e il cardiacs, con un'elevata espressione dei recettori per SSTR2-5. Pannello A) corpo intero, pannelli B e C) vista frontale, pannelli D ed E) vista laterale. La lesione è identificata dalle frecce rosse.

zione-laser focale pancreatica. L'esame istologico della lesione ha confermato la presenza di un NET ben differenziato-G1.

I tumori neuroendocrini

I NET sono un gruppo eterogeneo di tumori rari, che rappresentano meno del 2% di tutti i tumori maligni (1). Le cellule neuroendocrine sono distribuite in più organi, per cui possono essere coinvolti il sistema nervoso centrale, il tratto respiratorio e gastrointestinale, la tiroide e l'apparato urogenitale.

I NET possono essere asintomatici o manifestarsi con la secrezione di un ormone peptidico o di un'ammina biogena ed essere classificati come NET funzionali (2). A causa della loro presentazione clinica eterogenea, i NET sono spesso diagnosticati tardivamente, già in fase di neoplasie metastatizzanti (3).

Diagnosi

Le indagini che consentono di porre diagnosi di NET includono la diagnostica per immagini e i marcatori biochimici tumorali: CgA e 5-HIAA (4). Secondo le attuali linee guida (1), la presenza di sintomi clinici, elevati livelli sierici di CgA e 5-HIAA urinari definiscono la **sindrome da carcinoide tipica**, mentre la presenza di sintomi, elevati livelli sierici di CgA ma normali livelli urinari di 5-HIAA definiscono la **sindrome da carcinoide atipica**.

Il dosaggio della CgA è considerato un marcatore debole di NET: può essere elevato in diverse condizioni, come le malattie infiammatorie o secondariamente all'uso dagli inibitori di pompa protonici. La CgA è solitamente correlata al burden tumorale e il suo valore superiore a 200 pg/L è spesso associato a prognosi infausta (5).

Al contrario, il 5-HIAA urinario è un marcatore altamente specifico, anche se con una sensibilità inferiore rispetto alla CgA. Studi recenti dimostra-

A causa della loro presentazione clinica eterogenea i NET vengono spesso diagnosticati tardivamente e in fase metastatizzante

Nel nostro caso la diagnosi precoce ha permesso il trattamento chirurgico mininvasivo ottenendo un miglioramento della qualità di vita del paziente

no che il 5-HIAA urinario diventa elevato solo negli stadi tardivi della malattia, quando le metastasi sono già insorte (6). Poiché nel nostro caso poteva trattarsi di uno stadio precoce di NET, la negatività del 5-HIAA non ci ha impedito di procedere nell'indagine.

Di fronte a un sospetto di diarrea causata da NET, le indagini biochimiche e quelle strumentali di secondo livello (colonscopia, TC addominale o RMI con mdc) permettono solitamente di giungere alla diagnosi (7).

L'esame gold standard di imaging è rappresentato dalla 68 Gallio-DOTATOC PET/CT, utilizzata per confermare la presenza del tumore o per localizzare il tumore primitivo in presenza di metastasi, valutando il grado di captazione dei recettori della somatostatina (8).

Nel nostro caso, la diagnosi è stata resa possibile grazie alla PET con il Gallio, eseguita solo sulla base del sospetto clinico, nonostante l'assenza di indagini di primo e secondo livello suggestive di NET. La diagnosi precoce ha permesso il trattamento chirurgico tempestivo e mininvasivo, ottenendo un miglioramento della qualità di vita del paziente. La ricerca di casi simili nella letteratura pubblicata suggerisce che questa è una presentazione insolita di un NET.

Conclusioni

La diagnosi precoce dei NET rappresenta una sfida per il clinico. In presenza di una diarrea cronica acquosa e ricorrente, flushing, eosinofilia, la eventuale presenza di un NET va valutata tra le diagnosi differenziali.

Laddove le indagini di primo e secondo livello non permettano di evidenziare un NET ma il sospetto clinico rimanga forte, la 68 Gallio-DOTATOC PET/CT diventa un esame decisivo. Una diagnosi precoce, seguita da una terapia tempestiva, è essenziale per modificare la storia naturale della malattia.

Bibliografia

1. AIOM for Neuroendocrine Tumors Guide Line (2020). <https://www.aiom.it/neoplasie-neuroendocrine-3/>.
2. Albishi AM, Mostafa AMM, Ali HM, et al. Incidence of Gastrointestinal Neuroendocrine Tumor: Case Series, Armed Forces Hospital Southern Region, Hospital-Based Tumor Board Registry. *Case Rep Oncol Med.* 2020;2020:8819392.
3. Naraev BG, Halland M, Halperin DM, et al. Management of Diarrhea in Patients With Carcinoid Syndrome. *Pancreas.* 2019;48(8):961-972.
4. Kapoor R, Bhattacharyya T, Gupta R, et al. A systematic review of management of neuroendocrine tumors: An experience from a tertiary care centre from India. *Clin Cancer Investig J* 2014;3:36372.
5. Dam G, Grønbaek H, Sorbye H, et al. Prospective Study of Chromogranin A as a Predictor of Progression in Patients with Pancreatic, Small-Intestinal, and Unknown Primary Neuroendocrine Tumors. *Neuroendocrinology.* 2020;110(3-4):217-224.
6. Wedin M, Mehta S, Angerås-Kraftling J, et al. The Role of Serum 5-HIAA as a Predictor of Progression and an Alternative to 24-h Urine 5-HIAA in Well-Differentiated Neuroendocrine Neoplasms. *Biology (Basel).* 2021;10(2):76.
7. Thompson AA, Suhail FK, Mirchia K, Rawlins SR. A Case of Profound Secretory Diarrhea Revealing 2 Primary Neuroendocrine Tumors. *ACG Case Rep J.* 2021;8(7):e00625.
8. Menda Y, O'Dorisio TM, Howe JR, et al. Localization of Unknown Primary Site with 68Ga-DOTATOC PET/CT in Patients with Metastatic Neuroendocrine Tumor. *J Nucl Med.* 2017;58(7):1054-1057.

Quando l'occhio fa da "spia": emeralopia e deficit refrattivi guidano la diagnosi di una malattia rara multisistemica

Andrea Biuso^{1,2}, Elisabetta Prada²

¹Ospedale dei Bambini Buzzi, Dipartimento di Scienze Biomediche e Cliniche, Università degli Studi di Milano;

²UOC Pediatria - Centro Fondazione Mariani per il Bambino Fragile, ASST-Lariana, Como



L. è un primogenito di genitori sani non consanguinei nato a termine da parto eutocico dopo gravidanza normodecorsa, parametri alla nascita e decorso perinatale nella norma. Riscontro alla nascita di esodattilia post-assiale del piede sinistro corretta chirurgicamente. È seguito dall'età di 6 anni da un nutrizionista per sovrappeso con tendenza all'iperfagia e preso in carico da un punto di vista logopedico per lievi difficoltà fonetiche.

All'età di 8 anni ha iniziato a lamentare difficoltà a leggere la lavagna e disturbo della visione durante le ore notturne. La valutazione oculistica ha messo in luce miopia; il fundus oculi e la camera anteriore sono risultati nella norma. Per ulteriore peggioramento dell'acuità visiva ai campi periferici eseguiti approfondimenti con tomografia ottica computerizzata (OCT) ed elettroretinogramma (ERG), che hanno mostrato reperti compatibili con quadro di distrofia retinica.

A 10 anni giunge presso il nostro centro per inquadramento diagnostico. Alla valutazione clinica: peso 90-97°p.le, altezza 75°p.le, BMI >97°p.le. Al volto non presenti franchi dismorfismi, al cuore soffio sistolico 2/VI, micropene con testicoli in sede, assenza di segni di sviluppo puberale, restante obiettività clinica nei limiti di norma. A completamento, eseguiti esami ematochimici comprendenti profilo gluco-lipidico (modesta ipercolesterolemia) e studio dell'asse gonadotropine-testosterone (valori compatibili con età pre-pubere); ecografia addome con studio dell'apparato urinario e visita otorino-laringoiatrica con test audiometrico, risultati nella norma.

In considerazione del sospetto clinico eseguito pannello NGS multigenico che ha confermato una variante omozigote di significato verosimilmente patogenetico a carico del gene *BBS1*.

La sindrome di Bardet-Biedl: epidemiologia e genetica

La sindrome di Bardet-Biedl (BBS) è un raro disordine ereditario a coinvolgimento multisistemico appartenente alle ciliopatie primarie, con trasmissione autosomica recessiva ed espressività variabile (1). La prevalenza è stimata tra 1:120.000 e 1:160.000 e tende ad aumentare in comunità con alta percentuale di unioni tra consanguinei (2). Attualmente sono stati identificati almeno 28 geni implicati nella patogenesi della BBS, che per la maggior parte codificano per proteine indispensabili alla costituzione di una struttura ottamerica chiamata BBSoma, cruciale per la funzionalità delle ciglia primarie (3).

Presentazione clinica e diagnosi

La **tabella 1** mostra le principali caratteristiche cliniche identificate per età ed i criteri diagnostici per la BBS recentemente elaborati in una Clinical Consensus Statement (1).

Il sospetto clinico ha condotto all'esecuzione del pannello NGS multigenico consentendo la diagnosi di sindrome di Bardet-Biedl

tab. 1 | Criteri diagnostici revisionati per BBS considerando la diagnosi molecolare

Età	Criteri clinici primari	Criteri clinici secondari	Requisiti per diagnosi BBS
In utero	<ul style="list-style-type: none"> • Polidattilia • Reni iperecogeni 	<ul style="list-style-type: none"> • Idrometrocolpo • <i>Situs inversus</i> 	<p>Diagnosi con alto livello di confidenza:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Feto con test genetico positivo per BBS • + almeno 1 criterio PRIMARIO <p>Diagnosi con moderato livello di confidenza:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Fratelli affetti con test genetico positivo per BBS • + almeno 1 criterio PRIMARIO <p>OPPURE</p> <ul style="list-style-type: none"> • 2 criteri PRIMARI e 1 criterio SECONDARIO <p>→ Raccomandato test genetico urgente del feto</p>
Dalla nascita fino a 16 anni	<ul style="list-style-type: none"> • Polidattilia • Obesità precoce • Distrofia retinica a insorgenza precoce • Anomalie ai reni/ disfunzione renale 	<ul style="list-style-type: none"> • Idrometrocolpo • Micropene • Disabilità del neurosviluppo • Anosmia/ iposmia 	<p>Diagnosi con alto livello di confidenza:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Bambino con test genetico positivo per BBS • + almeno 1 criterio PRIMARIO <p>OPPURE</p> <ul style="list-style-type: none"> • Se <u>test genetico non disponibile</u> • Almeno 4 criteri PRIMARI <p>OPPURE</p> <ul style="list-style-type: none"> • Se <u>test genetico non disponibile</u> • Almeno 3 criteri PRIMARI • + almeno 2 criteri SECONDARI <p>Diagnosi con moderato livello di confidenza:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Se <u>test genetico non disponibile</u> • Fratelli affetti con test genetico positivo per BBS • + almeno 2 criteri PRIMARI
Da 16 anni all'età adulta	<ul style="list-style-type: none"> • Polidattilia • Obesità • Distrofia retinica • Anomalie ai reni/ disfunzione renale 	<ul style="list-style-type: none"> • Ipogonadismo • Micropene • Disabilità del neurosviluppo • Anosmia/ iposmia 	<p>Diagnosi con alto livello di confidenza:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Risultato test genetico positivo per BBS • Distrofia retinica • + almeno 1 altro criterio PRIMARIO <p>OPPURE</p> <ul style="list-style-type: none"> • Se <u>test genetico non disponibile</u> • Distrofia retinica • + almeno altri 4 criteri PRIMARI <p>OPPURE</p> <ul style="list-style-type: none"> • Se <u>test genetico non disponibile</u> • Distrofia retinica • + almeno altri 2 criteri PRIMARI • + almeno 2 criteri SECONDARI <p>Diagnosi con moderato livello di confidenza:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Se <u>test genetico non disponibile</u> • Fratelli affetti con test genetico positivo per BBS (provato tramite test genetici) • + almeno 2 criteri PRIMARI

Dollfus H, et al. Eur J Hum Genet. 2024

Diagnosi differenziale

Le condizioni in diagnosi differenziale con la BBS sono: la sindrome di Alström (per retinopatia, obe-

sità, ipoacusia), la sindrome di McKusick-Kaufman e la sindrome di Meckel (per polidattilia ed anomalie renali), la sindrome di Joubert (per retinopatia, polidattilia ed anomalie renali), l'amaurosi congenita di Leber (per retinopatia)(2-5).

Attualmente non è disponibile una terapia specifica per la BBS che richiede da subito una gestione multidisciplinare e un follow-up personalizzato

Assistenza e terapia

La BBS ha una natura pleiotropica e richiede, sin dalle prime manifestazioni, una gestione multidisciplinare (oculistica, nutrizionale, nefrologica, en-

docrinologica, neuropsichiatrica) con un follow-up personalizzato (2).

Attualmente non è disponibile una terapia specifica per questa condizione. Per la degenerazione retinica risulta di fondamentale importanza impostare un programma educativo e di supporto precoce per ridurre l'impatto della perdita visiva (p.es. sistema Braille, strumenti informatici).

Il futuro è rappresentato dalla ricerca in ambito di terapia genica, alla luce dei promettenti risultati ottenuti per il trattamento di altre forme di distro-

fia retinica ereditaria (2,4).

Segnaliamo la presenza dell'Associazione Sindrome Bardet-Biedl Italia APS (A.S.B.B.I. Aps) attiva sul territorio nazionale dal 2009 e impegnata nell'attività di prima accoglienza per le famiglie delle persone affette da tale sindrome, promuovendo occasioni di scambio e confronto tra personale sanitario e genitori.

Per contattare l'Associazione:

www.asbbi.it - info@asbbi.it

Bibliografia

1. Dollfus H, Lilien MR, Maffei P, et al. Bardet-Biedl syndrome improved diagnosis criteria and management: Inter European Reference Networks consensus statement and recommendations. *Eur J Hum Genet.* 2024;32(11):1347-1360.
2. Melluso A, Secondulfo F, Capolongo G, et al. Bardet-Biedl Syndrome: Current Perspectives and Clinical Outlook. *Ther Clin Risk Manag.* 2023;19:115-132.
3. Tomlinson JW. Bardet-Biedl syndrome: A focus on genetics, mechanisms and metabolic dysfunction. *Diabetes Obes Metab.* 2024;26 Suppl 2:13-24.
4. Forsyth R, Gunay-Aygun M. Bardet-Biedl Syndrome Overview. 2003 Jul 14 [updated 2023 Mar 23]. In: Adam MP, Feldman J, Mirzaa GM, Pagon RA, Wallace SE, Amemiya A, editors. *GeneReviews*® [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993-2024.
5. Forsythe E, Sparks K, Best S, et al. Risk Factors for Severe Renal Disease in Bardet-Biedl Syndrome. *J Am Soc Nephrol.* 2017;28(3):963-970.

Fibroelastosi pleuro-parenchimale idiopatica

Antonella Verrioli, Alessandra Cuccia, Francesco Rizzetto, Francesca Travaglini

S.C. Radiologia, Dipartimento Tecnologie Avanzate Diagnostico Terapeutiche, ASST GOM Niguarda Ca' Granda, Milano



La fibroelastosi pleuro-parenchimale idiopatica (PPFE) è una rara interstiziopatia polmonare di cui vengono descritte due forme, una idiopatica e una secondaria, determinante severa compromissione della funzionalità respiratoria, di solito più grave che nella fibrosi polmonare idiopatica (IPF).

I principali sintomi sono: dispnea da sforzo, tosse secca, dolore pleurítico e perdita di peso; nelle forme più severe la gabbia toracica è appiattita in senso antero-posteriore, può verificarsi un pneumotorace spontaneo (Fig. 1) e comparire sta-

to di insufficienza respiratoria.

L'età media di riscontro è intorno a 50 anni (descritta tra 13 e 85 anni), senza prevalenza di genere, né

Dispnea da sforzo, tosse secca, dolore pleurítico e calo ponderale sono i principali sintomi della PPFE; nelle forme più severe può verificarsi un pneumotorace spontaneo e insufficienza respiratoria

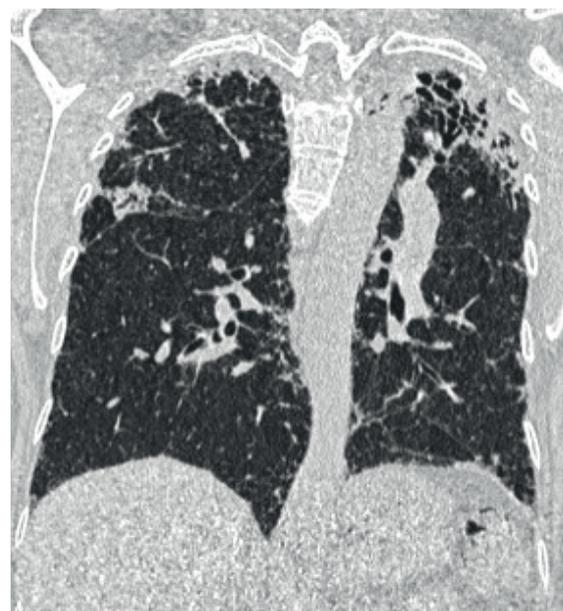
fig. 1 | HRCT, MPR coronale: pneumotorace bilaterale spontaneo



Pneumotorace bilaterale spontaneo in paziente affetta da PPFE idiopatica

HRCT, TC ad alta risoluzione. MPR, riformattazione multiplanare

fig. 2 | HRCT, MPR coronale: irregolare ispessimento pleuro-parenchimale



Paziente affetta da PPFE idiopatica. Irregolare ispessimento pleuro-parenchimale predominante ai lobi superiori, con fibrosi subpleurica e bronchiectasie da trazione

HRCT, TC ad alta risoluzione. MPR, riformattazione multiplanare

La diagnosi è clinico-radiologica: nelle immagini HRCT è tipico un irregolare ispessimento pleuro-parenchimale, fibrosi subpleurica e bronchiectasie da trazione

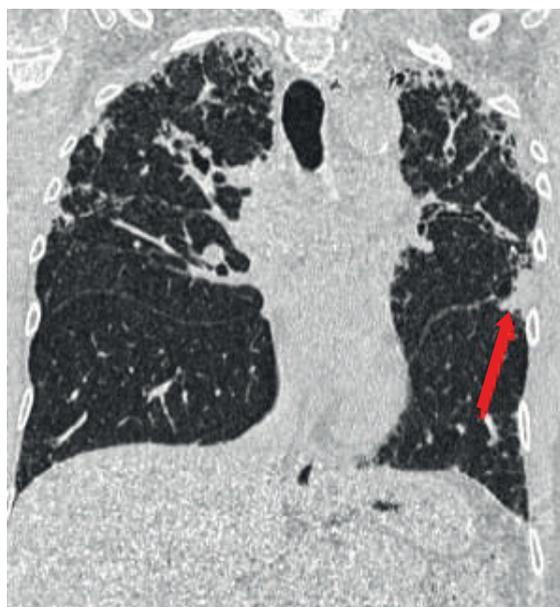
correlazione all'abitudine tabagica.

Non è nota la reale incidenza e prevalenza per la rarità della patologia e quindi la scarsità di studi condotti. Il decorso clinico è molto variabile, dunque è molto difficile definire una prognosi.

Non esiste una terapia specifica ed efficace. In casi avanzati può essere considerata l'ipotesi di trapianto dei polmoni. La diagnosi è clinico-radiologica; la biopsia chirurgica andrebbe evitata dato l'alto rischio di complicanze, come lo pneumotorace.

Nelle immagini TC ad alta risoluzione (HRCT) è tipico un irregolare ispessimento pleuro-parenchimale che predomina ai lobi superiori, con fibrosi subpleurica e bronchiectasie da trazione (Fig. 2), che determinano riduzione del volume polmonare. Si osserva inoltre distorsione parenchimale con reticoli e retrazione ilare superiore; frequenti sono le piccole consolidazioni distanti dalle alterazioni subpleuriche apicali (Fig. 3).

fig. 3 | HRCT, MPR coronale: consolidazione parenchimale subpleurica



Paziente con PPFE idiopatica. La freccia indica una circoscritta consolidazione parenchimale subpleurica, distante dalle alterazioni pleuro-parenchimali apicali HRCT, TC ad alta risoluzione. MPR, riformattazione multiplanare

Le alterazioni polmonari che possono comparire ai lobi inferiori presentano un pattern UIP (Usual Interstitial Pneumonia) fino al 25% dei casi.

Bibliografia

- Chua F, Desai SR, Nicholson AG, et al. Pleuroparenchymal Fibroelastosis. A Review of Clinical, Radiological, and Pathological Characteristics. *Ann Am Thorac Soc.* 2019;16(11):1351-1359.
- Mariani F, Gatti B, Rocca A, et al. Pleuroparenchymal fibroelastosis: the prevalence of secondary forms in hematopoietic stem cell and lung transplantation recipients. *Diagnostic and Interventional Radiology (Ankara, Turkey).* 2016;22(5):400-406.
- Yamakawa H, Oda T, Sugino K, et al. Proposed Clinical Algorithm for Pleuroparenchymal Fibroelastosis (PPFE). *Journal of Clinical Medicine.* 2024; 13(13):3675.
- Byrne D, Nador RG, English JC, et al. Chronic Lung Allograft Dysfunction: Review of CT and Pathologic Findings. *Radiol Cardiothorac Imaging.* 2021;3(1):e200314.

La sindrome di Waardenburg

Daniele Vitale, Elisabetta Prada

UOC Pediatria – Centro Fondazione Mariani per il Bambino Fragile, ASST-Lariana, Como



A., 9 anni, secondogenita di genitori sani non consanguinei, nasce a 37 settimane da parto eutocico con buon adattamento alla vita extrauterina e parametri auxologici nella norma. Ai due mesi di vita è diagnosticata una ipoacusia neurosensoriale bilaterale di grado severo, per cui la bimba si sottopone ad impianto cocleare. Sin dai primi anni di vita, la madre riferisce per A. una stipsi marcata; approfondimenti strumentali e istologici successivi caratterizzano un quadro di agangliosiosi colica (malattia di Hirschsprung). L'osservazione clinica chiarisce ogni dubbio: un ciuffo di capelli bianchi frontale e l'eterocromia dell'iride ci indicano una diagnosi ben precisa.

La sindrome di Waardenburg

Condizione genetica caratterizzata da ipoacusia neurosensoriale e disturbi della pigmentazione di cute, capelli o iride, la sindrome di Waardenburg (WS) risulta estremamente variabile in termini di espressione clinica e severità globale, anche all'interno della stessa famiglia. L'ipoacusia neurosensoriale rappresenta uno degli aspetti clinici più comuni nei pazienti affetti da WS (70% circa) ed è tipicamente congenita e di grado profondo.

Le anomalie della pigmentazione sono presenti in una percentuale variabile tra il 30 ed il 55% e includono la presenza di un ciuffo bianco di capelli tipicamente frontale (Fig. 1a), presente alla nascita

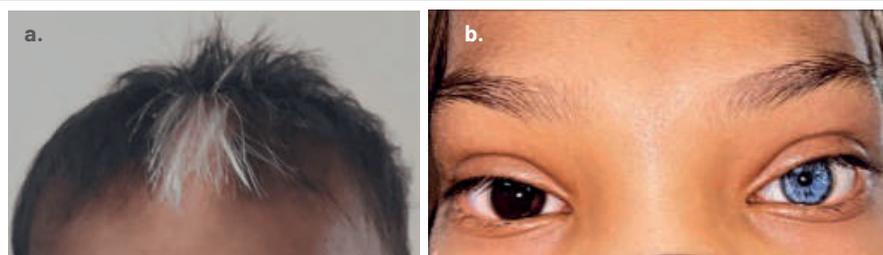
o a comparsa entro l'adolescenza, l'incanutimento precoce dei capelli, eterocromia iridea completa o parziale o più raramente iridi ipoplasiche di colore blu brillante, discromie cutanee come macule ipo- o iper-pigmentate. La caratteristica facciale più tipica è la distopia dei canti, o telecantato (Fig. 1b), ossia un aumento della distanza tra i canti mediali degli occhi con una distanza interpupillare normale, valutato mediante l'indice W, parametro biometrico calcolato sulla base della misura delle distanze intercantale interna, interpupillare e intercantale esterna. L'incidenza stimata è pari a circa 1:40.000; considerata l'ampia variabilità di espressione e la possibilità di forme con presentazione molto sfumata è possibile che il dato sia sottostimato.

Criteri diagnostici

La WS è ulteriormente classificata in quattro sottotipi, sulla base della presentazione clinica.

I criteri clinici diagnostici sono stati stabiliti dal Consorzio della WS nel 1992:

fig. 1 | Sindrome di Waardenburg: manifestazioni cliniche



Ciuffo di capelli bianchi tipico della WS

Distopia dei canti ed eterocromia dell'iride

Ilyaz M et al. Cureus. 2024.

Agrawal R & Walia S. Indian J Ophthalmol. 2022.

- Criteri maggiori: sordità neurosensoriale congenita; ciocca ipocromica frontale; alterazioni della pigmentazione dell'iride; distopia dei canti (indice W >1,95); familiare di primo grado affetto.
- Criteri minori: aree ipocromiche cutanee; sinofria o slargamento delle sopracciglia nella parte centrale; naso con radice alta/ampia; ipoplasia delle ali nasali; incanutimento precoce dei capelli.

La diagnosi clinica di WS è raggiunta in caso di presenza di 2 criteri maggiori oppure di 1 criterio maggiore e di 2 minori. Se la distopia dei canti rappresenta uno dei criteri soddisfatti, si pone diagnosi di WS tipo 1; in caso contrario si pone diagnosi di WS tipo 2. La diagnosi di WS tipo 3 è formulata in caso di criteri clinici soddisfatti per WS in associazione ad anomalie muscolo-scheletriche. La diagnosi di WS tipo 4 è formulata in caso di criteri clinici soddisfatti per WS in associazione a malformazione di Hirschsprung.

Crescita e sviluppo

L'accrescimento staturò-ponderale risulta nella norma, ad eccezione di pazienti con WS di tipo 4, in cui la crescita può risultare rallentata per la presenza di complicanze gastro-intestinali. Dal punto di vista psicomotorio, lo sviluppo è generalmente nella norma; il deficit uditivo può associarsi ad un ritardo nell'acquisizione del linguaggio.

Malformazioni e complicanze

I soggetti con WS tipo 3 presentano un coinvolgimento dell'apparato muscolo-scheletrico degli arti superiori con ipoplasia muscolare, contratture in flessione dei gomiti, anomalie del carpo o sindattilie delle mani. Il quadro clinico di soggetti con WS tipo 4 è caratterizzato dalla presenza di megacolon

Caratterizzata da ipoacusia neurosensoriale e anomalie della pigmentazione di cute, capelli o iride, la WS è classificata in quattro fenotipi clinici diversi

agangliare congenito; più raramente sono descritte malformazioni ano-rettali, atresia esofagea. Nella WS tipo 4, in particolare in forme SOX10-correlate, può essere inoltre presente un coinvolgimento neurologico con demielinizzazione centrale e periferica.

Prognosi

La prognosi è generalmente favorevole, con una normale aspettativa di vita. Per i pazienti con diagnosi di WS tipo 4 la prognosi è influenzata dalla presenza di eventuali complicanze gastro-intestinali.

Counseling genetico

La sindrome di Waardenburg è generalmente trasmessa con modalità autosomica dominante (AD) ed è spesso ereditata da un genitore affetto (in alcuni casi paucisintomatico); più rare le forme a trasmissione autosomica recessiva (AR).

Si tratta di una condizione geneticamente eterogenea, le cui basi molecolari non sono tuttora pienamente comprese. Sono ad oggi noti sei geni associati alla sindrome: *PAX3* (associato a WS di tipo 1 AD e a WS di tipo 3 AD o AR), *MITF* e *SNAI2* (associati a WS di tipo 2 AD), *EDNRB* e *EDN3* (associati a WS di tipo 4 AD o AR), e *SOX10* (associato a WS di tipo 2 AD o WS di tipo 4 AD).

Bibliografia

- Fisch L. Deafness as part of an hereditary syndrome. *J Laryngol Otol* 1959;73:355-82.
- Farrer LA, Grundfast KM, Amos J, et al. Waardenburg syndrome (WS) type I is caused by defects at multiple loci, one of which is near ALPP on chromosome 2: first report of the WS consortium. *Am J Hum Genet*. 1992;50(5):902-13.
- Pingault V, Ente D, Dastot-Le Moal F, et al. Review and update of mutations causing Waardenburg syndrome. *Hum Mutat*. 2010;31(4):391-406.
- Milunsky JM. Waardenburg Syndrome Type I. 2001 Jul 30 [updated 2022 Oct 20]. In: Adam MP, Feldman J, Mirzaa GM, Pagon RA, Wallace SE, Amemiya A, editors. *GeneReviews*® [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993-2025.
- Huang S, Song J, He C, et al. Genetic insights, disease mechanisms, and biological therapeutics for Waardenburg syndrome. *Gene Ther*. 2022;29(9):479-497.
- Kankipati SM, Mahalingam A, Reshie A, et al. Clinical Insights Into Waardenburg-Shah Syndrome: A Case Series and Literature Review. *Cureus*. 2024;16(5):e59858.
- Song J, Feng Y, Acke FR, et al. Hearing loss in Waardenburg syndrome: a systematic review. *Clin Genet*. 2016;89(4):416-425.

Le novità scientifiche per le malattie genetiche non diagnosticate

Vincenzo Nigro

Genetica Medica, Università degli Studi della Campania "Luigi Vanvitelli", Napoli.
Telethon Institute of Genetics and Medicine, Pozzuoli, Napoli

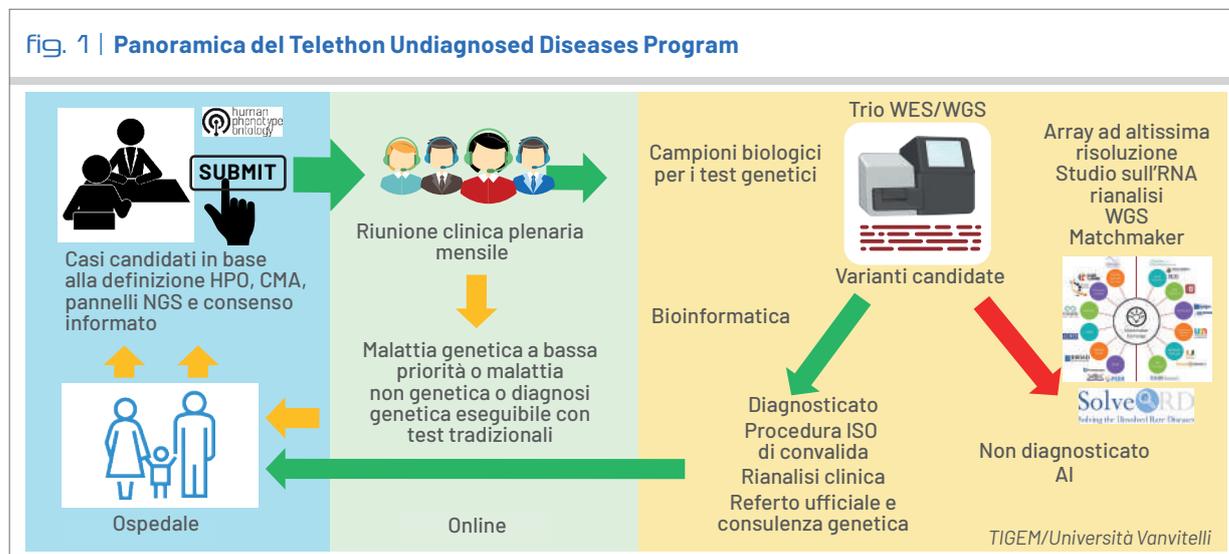


Le malattie genetiche rare rappresentano una sfida complessa per la medicina moderna, a causa della loro eterogeneità genetica e delle manifestazioni cliniche spesso sovrapposte che rendono difficile la diagnosi. Il percorso diagnostico è lungo e tortuoso, e include una serie di test genetici che si rivelano inconcludenti. Per indicare il lungo e frustrante percorso che le famiglie devono affrontare da un centro all'altro, è stato coniato il termine *odissea diagnostica*. In questo contesto, il Telethon Undiagnosed Diseases Program (TUDP), nato in Italia nel 2016 per opera di Fondazione Telethon, si è affermato come un'iniziativa di eccellenza integrata nel contesto internazionale di altri programmi di ricerca sulle malattie rare non diagnosticate. Tra questi, i pionieristici Finding of Rare Disease Genes (FORGE) in Canada e l'Undiagnosed Diseases Network (UDN) negli Stati Uniti (1),

il Deciphering Developmental Disorders (DDD) study nel Regno Unito (2) e il progetto europeo Solve-RD (3). Questi programmi hanno condiviso l'obiettivo di diagnosticare casi complessi di malattie rare attraverso un approccio multidisciplinare e l'uso di tecnologie omiche. Il TUDP offre un modello strutturato che si concentra su casi pediatrici molto studiati ma senza diagnosi con manifestazioni cliniche severe, coinvolgimento multisistemico e dismorfismi (Fig. 1). Il TUDP ha creato una rete di 24 centri clinici in Italia

Eterogeneità genetica e manifestazioni cliniche spesso sovrapposte rendono la diagnosi delle malattie genetiche rare una sfida complessa per la medicina

fig. 1 | **Panoramica del Telethon Undiagnosed Diseases Program**



che partecipano attivamente alla discussione dei casi attraverso riunioni plenarie mensili, condividendo competenze e coordinando la raccolta di dati clinici e genetici.

Il programma utilizza tecnologie di sequenziamento di nuova generazione, come il sequenziamento dell'esoma (WES) e del genoma (WGS) in trio, e tecnologie avanzate come il long-read sequencing (4), l'optical mapping, l'RNA-seq e ACACIA, a seconda delle caratteristiche del paziente, per identificare mutazioni elusive. Per l'analisi dei dati di sequenziamento, il TUDP utilizza una pipeline bioinformatica che integra strumenti come kVARIANTShelia e database interni, con oltre 10.000 WES eseguiti presso l'AO Vanvitelli.

Questa pipeline è stata ulteriormente migliorata in collaborazione con il progetto Solve-RD, includendo algoritmi per il confronto dei fenotipi e l'interpretazione delle varianti, basati sul deep learning. Il TUDP partecipa ai progetti europei Solve-RD ed ERDERA e utilizza piattaforme come Match Maker Exchange per mettere in contatto ricercatori e clinici che lavorano sugli stessi geni. Il programma effettua rianalisi sistematiche dei casi irrisolti, applicando nuovi approcci bioinformatici e integrando nuove informazioni scientifiche. I referti genetici sono validati con tecnologia indipendente presso la Genetica Medica dell'AO Vanvitelli, in conformità alle certificazioni di qualità.

Il TUDP ha raggiunto risultati significativi, con una percentuale di diagnosi di circa il 49% degli oltre 1.000 casi analizzati, superiore a quella di altri programmi simili, grazie ai rigidi criteri di selezione e all'approccio multi-omico. Circa i tre quarti dei casi erano dovuti a mutazioni *de novo*. Il programma ha anche contribuito alla scoperta di 12 nuovi geni malattia e ha generato un centinaio di pubblicazioni scientifiche. Il TUDP diffonde i risultati ottenuti, contribuendo alla missione di Fondazione Telethon che, tramite

Attraverso riunioni plenarie mensili, i 24 centri TUDP partecipano alla discussione dei casi, condividono competenze e raccolgono dati clinici e genetici

Info_rare, offre anche un servizio online gratuito che fornisce informazioni ai pazienti e alle famiglie dopo una diagnosi genetica. I risultati del TUDP hanno inoltre contribuito alla concessione di numerosi Seed Grants da parte di Fondazione Telethon per lo studio di possibili trattamenti per le malattie genetiche rare. In particolare, è in corso un progetto presso l'Istituto Telethon di genetica e medicina (TIGEM) per le malattie rarissime che permettono di intervenire con oligonucleotidi disegnati sulla specifica mutazione del paziente (5).

Nonostante i successi, il TUDP deve affrontare alcune sfide come i casi irrisolti e l'interpretazione delle varianti genetiche a significato sconosciuto. L'integrazione del sequenziamento genomico con le altre tecnologie omiche e la collaborazione internazionale, come gli Undiagnosed Hackathon (6), rappresentano un punto di svolta per la diagnosi delle malattie genetiche rare.

È essenziale garantire un finanziamento stabile per garantire la sostenibilità del programma, continuare a investire in tecnologie avanzate e migliorare le regole di condivisione dei dati genomici e fenotipici con altri programmi internazionali. L'integrazione del TUDP nel sistema sanitario nazionale è fondamentale per garantire l'accesso alla diagnosi e alle terapie a tutti i pazienti. L'obiettivo finale è quello di garantire diagnosi più rapide, accurate e personalizzate per ciascun paziente, migliorando la qualità della vita e aprendo nuove opportunità terapeutiche.

Bibliografia

1. Ramoni RB, Mulvihill JJ, Adams DR, et al. The Undiagnosed Diseases Network: Accelerating Discovery about Health and Disease. *Am J Hum Genet* 2017; 100(2):185-192.
2. Wright CF, Campbell P, Eberhardt RY, et al. Genomic Diagnosis of Rare Pediatric Disease in the United Kingdom and Ireland. *N Engl J Med*. 2023; 388(17):1559-1571.
3. Zurek B, Ellwanger K, Vissers LELM, et al. Solve-RD: systematic pan-European data sharing and collaborative analysis to solve rare diseases. Solve-RD consortium. *Eur J Hum Genet*. 2021; 29(9):1325-1331.
4. Marx V. Method of the year: long-read sequencing. *Nat Methods* 2023; 20(1):6-11.
5. Augustine EF, Yu TW, Finkel RS. N-of-1 Studies in an Era of Precision Medicine. *JAMA* 2024; 332:1386-1387.
6. Delgado-Vega AM, Cederroth H, Taylan F, et al. Pushing the boundaries of rare disease diagnostics with the help of the first Undiagnosed Hackathon. *Nat Genet*. 2024; 56(11):2287-2294.

Nuove prospettive farmacologiche nella gestione delle obesità genetiche: focus su setmelanotide



Chiara Galuppi¹, Chiara Mingotti²

¹SC Farmacia Aziendale ASST Spedali Civili di Brescia; ²presidio Ospedale dei Bambini ASST Spedali Civili di Brescia

L'obesità è una malattia cronica complessa, causata dall'interazione tra fattori genetici e ambientali, che rappresenta un importante problema sanitario sia nei paesi sviluppati che in quelli in via di sviluppo. L'incidenza dell'obesità infantile è in crescita e contribuisce significativamente alla mortalità aumentando il rischio di diabete, malattie cardiovascolari e altre comorbidità. Studi di associazione genome-wide e il sequenziamento di nuova generazione hanno portato a significativi progressi nella comprensione del contributo genetico all'obesità (1).

Le obesità genetiche e il ruolo del pathway leptina-melanocortina

Le obesità genetiche possono essere suddivise in due categorie:

- **monogeniche**, causate da mutazioni in geni come *LEP*, *LEPR*, *POMC*, *PCSK1* e *MC4R*, che compromettono il pathway leptina-melanocortina, causando obesità precoce severa associata ad iperfagia, spesso accompagnata da disturbi endocrini.
- **sindromiche**, che includono anomalie genetiche più ampie e sono associate a disabilità intellettiva, dismorfismi e ritardo nello sviluppo. Tra le sindromi più comuni figurano la sindrome di Prader-Willi, la sindrome di Bardet-Biedl e quella di Alström.

Le basi genetiche dell'obesità sono principalmente legate a disfunzioni del pathway leptina-melanocortina nei nuclei arcuato e paramediano dell'ipotalamo, essenziale nella regolazione del segnale di sazietà e del dispendio energetico (Fig. 1). L'ormone leptina, sintetizzato dal gene *LEP* negli adipociti, attiva il suo recettore (*LEPR*) inducendo, nei neuroni anoressigenici, l'attività della proprotein convertase subtilisin/

kexin 1 (*PCSK1*), che converte la pro-opiomelanocortina (*POMC*) in α -MSH (ormone melanotropo α). Quest'ultimo è il ligando naturale del recettore melanocortinico di tipo 4 (*MC4R*), la cui attivazione comporta aumento del senso di sazietà e del dispendio energetico. Alterazioni in questo pathway possono essere causa di obesità. La comprensione di questi meccanismi ha permesso lo sviluppo di terapie innovative mirate. Di recente, l'introduzione di setmelanotide ha aperto nuove prospettive per il trattamento di specifiche obesità genetiche (2).

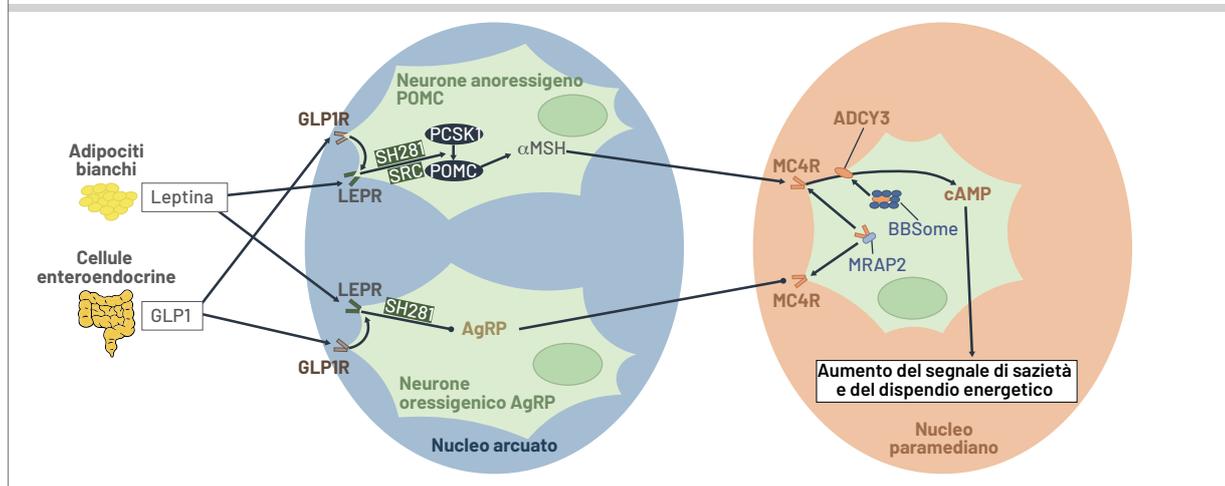
Setmelanotide: meccanismo d'azione, indicazioni e posologia

MC4R è un recettore associato alla proteina G che svolge un ruolo chiave nella regolazione dell'appetito, del bilancio energetico e del peso corporeo. Mutazioni del gene *MC4R* riducono la capacità del recettore di rispondere ai segnali anoressigeni, portando ad iperfagia e alterazioni del rapporto tra massa grassa e massa magra.

Setmelanotide, agonista selettivo del recettore *MC4R*, agisce ripristinando il segnale nel pathway leptina-melanocortina e ha dimostrato efficacia nei pazienti con deficit genetici di *POMC*, *PCSK1* e *LEPR*, comportando riduzione dell'appetito e significativa perdita di peso, con un profilo di sicurezza adeguato (2). Nei pazienti con deficit di *POMC*, ad esempio, si è osservata una riduzione media del peso superiore al 10% entro 12 mesi. Tuttavia, l'efficacia è strettamente correlata alla continuità della terapia: l'interruzione determina un rapido ritorno dei sintomi.

Setmelanotide è stato approvato da FDA nel 2020 e da EMA nel 2021. In Italia entrambe le indicazioni se-

fig. 1 | Rappresentazione schematica del pathway leptina-melanocortina nei nuclei ipotalamici



Setmelanotide, ripristinando il segnale del pathway leptina-melanocortina, ha mostrato efficacia in pazienti con deficit genetici di POMC, PCSK1 e LEPR

guenti hanno ottenuto il requisito di innovatività:

- trattamento dell'obesità e controllo della fame associati a sindrome di Bardet-Biedl geneticamente confermata nei pazienti di età ≥ a 6 anni
- trattamento dell'obesità e controllo della fame associati a deficit di POMC, compreso PCSK1, con perdita di funzione bi-allelica, o a deficit bi-allelico del recettore LEPR geneticamente confermati, nei pazienti di età ≥ a 6 anni (3).

Setmelanotide è inoltre prescrivibile ai sensi della legge 648/96 per l'indicazione "trattamento dell'obesità e controllo della fame associati all'obesità ipotalamica acquisita da craniofaringioma in pazienti con età > di 6 anni" (4).

La somministrazione avviene mediante iniezione sottocutanea una volta al giorno con dosaggio variabile in base all'età, secondo schemi di aumento gra-

duale del dosaggio. In Italia la prescrizione è sottoposta a registro di monitoraggio; è infatti fondamentale una valutazione specialistica costante della risposta clinica e degli effetti collaterali.

Tra gli eventi avversi più comuni si annoverano reazioni nel sito d'iniezione, iperpigmentazione cutanea dovuta all'attività agonista di setmelanotide sul recettore della melanocortina 1 (MC1R) espresso sui melanociti, nausea, vomito e cefalea.

Durante il trattamento si raccomandano visite dermatologiche periodiche, monitoraggio semestrale di frequenza cardiaca e pressione sanguigna e valutazione di eventuale comparsa di patologia psichiatrica (depressione) (5).

Conclusioni

L'introduzione di trattamenti farmacologici mirati ha aperto nuove possibilità nella gestione delle obesità genetiche, trasformando l'approccio terapeutico per queste patologie rare e invalidanti.

La diagnosi genetica precoce è fondamentale per poter accedere alle terapie personalizzate, così da permettere un significativo miglioramento della qualità di vita dei pazienti.

Bibliografia

1. Littleton SH, Berkowitz RI, Grant SFA. Genetic Determinants of Childhood Obesity. Mol Diagn Ther. 2020; 24(6): 653-663.
2. Faccioli N, Poitou C, Clément K, Dubern B. Current Treatments for Patients with Genetic Obesity. J Clin Res Pediatr Endocrinol. 2023;15(2):108-119.
3. <https://www.aifa.gov.it/farmaci-innovativi> - Elenco farmaci innovativi - 30/11/2024
4. <https://www.aifa.gov.it/legge-648-96> - Lista farmaci 648/96 aggiornato al 18/11/2024
5. Imcivree, Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto.

Il network internazionale per le malattie non diagnosticate: un impegno globale per la ricerca e la diagnosi nelle malattie rare

Domenica Taruscio¹, Claudio Carta², Simone Baldovino³, Savino Sciascia⁴, Marco Salvatore¹

¹Centro Nazionale Malattie Rare, Struttura Interdipartimentale Malattie Rare Senza Diagnosi, ISS, Roma; ²Centro Nazionale Malattie Rare, ISS, Roma; ³Dipartimento di Scienze Cliniche e Biologiche, Università di Torino; ⁴Centro di Eccellenza malattie nefrologiche, reumatologiche e rare (membro ERK-Net, ERN-Reconnect e RITA-ERN), Unità di nefrologia e dialisi, Ospedale S. Giovanni Bosco - ASL Città di Torino e Università di Torino



Malgrado gli enormi progressi tecnologici nel facilitare la diagnosi di una vasta gamma di malattie rare (MR), una sempre più ricca letteratura scientifica riporta l'esistenza di quadri clinici complessi, a coinvolgimento multisistemico e prevalentemente con disabilità intellettiva, associati a problemi di natura assistenziale importanti, per i quali non sempre si arriva ad una diagnosi definitiva, clinica o genetica (1-3). Molti pazienti affrontano un'odissea diagnostica (4), caratterizzata da importanti disagi, peggioramento della qualità di vita e stati di ansia e/o depressione in relazione al quadro di incertezza clinica.

La necessità di agire a livello globale ha portato alla realizzazione di programmi nazionali che afferiscano in programmi internazionali, al fine di creare un approccio sistematico e coordinato nella gestione diagnostica di questi pazienti.

Nel 2008 il National Institute of Health statunitense

ha attivato il primo programma sulle MR senza diagnosi (3) gestendo, ad oggi, oltre 7500 pazienti con le caratteristiche sopra descritte.

In Italia sono attive tre distinte reti, coordinate rispettivamente dall'Istituto Superiore di Sanità (ISS) (5), dall'Ospedale Pediatrico Bambino Gesù e da Fondazione Telethon, alle quali partecipano molti centri di coordinamento e di riferimento per le MR (DM 279/2001 e legge 175 del 2021) e centri di eccellenza coinvolti nelle Reti di Riferimento Europee e alle quali accedono pazienti in età pediatrica e adulta.

Nel 2014, l'ISS ha organizzato la prima conferenza internazionale sui casi di MR senza diagnosi, con esperti da Stati Uniti, Australia, Svezia, Austria, Bulgaria, Italia e altri paesi che ha portato alla fondazione del network internazionale delle malattie rare non diagnosticate (Undiagnosed Diseases Network International, UDNI).

Nel 2015 è stato pubblicato il primo documento di consenso contenente i principi, le buone pratiche e la governance del network UDNI fondato sul coinvolgimento e la condivisione di risorse scientifiche tra centri con competenze riconosciute a livello internazionale e sulla promozione della ricerca scientifica traslazionale nella pratica medica a be-

UDNI coinvolge un ampio gruppo di esperti che con approccio multidisciplinare affrontano la sfida di effettuare la diagnosi in pazienti che ne sono privi

fig. 1 | Paesi partecipanti al network internazionale UDNI



La rete si propone di unire risorse e competenze per migliorare la qualità della vita dei pazienti e contribuire allo sviluppo della ricerca scientifica

neficio e con il coinvolgimento dei pazienti (6).

Il network ha diversi obiettivi: fornire diagnosi a pazienti che ne sono ancora privi; favorire la ricerca sulle cause genetiche delle MR, creando una banca dati condivisa di casi clinici e risultati genetici; migliorare la gestione della presa in carico dei pazienti; creare una rete globale di collaborazione tra strutture altamente qualificate.

UDNI vede la partecipazione di 226 membri da 62 paesi (Fig. 1) fra clinici, genetisti, bioinformatici, ricercatori impegnati nel settore delle MR in varie discipline. Le attività del network sono coordinate da un gruppo che si occupa di delineare linee programmatiche generali, stimolare nuove iniziative, e di organizzare conferenze internazionali annuali. In UDNI operano gruppi di lavoro volti a sostenere tutte queste attività.

Risultati ottenuti

Dal 2014 UDNI ha raggiunto numerosi e significativi traguardi portando alla diagnosi di molteplici casi, alcuni dei quali mai descritti in precedenza. Il network ha promosso la creazione di banche dati globali che rappresentano un'importante risorsa

per studi futuri, e contribuito a diffondere ed aumentare il know-how in paesi con reddito medio basso facilitando la creazione di programmi locali dedicati (8-10). Tra gli elementi che hanno favorito il suo successo ricordiamo la natura dinamica della rete e la sua globalità, la multidisciplinarietà, il rispetto dei principi di condivisione e collaborazione, il contributo alla diagnosi di casi prima irrisolvibili, la condivisione di risorse, casistiche e conoscenze impiegate per affrontare sfide complesse, la formazione e la sensibilizzazione attraverso conferenze annuali internazionali, eventi e convegni per aumentare la consapevolezza sulle MR non diagnosticate.

L'Undiagnosed Hackathon

Nel giugno 2023 si è svolto a Stoccolma, sotto la spinta della Wilhelm Foundation, il primo Undiagnosed Hackathon per promuovere le attività di UDNI. Sono stati utilizzati un'ampia gamma di strumenti informatici e approcci multidisciplinari con la possibilità di incontrare di persona i pazienti senza diagnosi presenti all'evento con le loro famiglie. Dato il grande successo ottenuto (7), l'Hackathon è divenuto un evento fisso annuale e nel 2025 sarà ospitato dalla Mayo Clinic (Rochester Minnesota, USA) per la terza edizione.

Conclusioni

Grazie al suo approccio innovativo e alla collaborazione tra diverse discipline e centri di ricerca, UDNI

ha contribuito a numerosi progressi nel campo delle MR: molti pazienti hanno finalmente ricevuto diagnosi accurate, e la creazione di una rete di esperti a livello globale ha concorso alla crescita della conoscenza scientifica su queste malattie.

UDNI mira anche a costruire ed alimentare una base di dati genetici e clinici utile a livello globale, quindi una risorsa cruciale nel panorama delle MR e rappresenta un modello vincente di collaborazione internazionale (11).

Non da ultimo, Wilhelm Foundation e UDNI sono tra i promotori e organizzatori della giornata mondiale delle MR senza diagnosi (29 aprile) che, dal 2022, è celebrata in tutto il mondo con eventi scientifici e di sensibilizzazione al fine di valorizzare gli sforzi sin qui compiuti dalla comunità scientifica.

La rete di UDNI continua a crescere e a rafforzarsi anche grazie al contributo di nuovi centri di ricer-

Dal 2014 UDNI promuove la creazione di banche dati globali e diffonde il know-how in paesi con reddito medio basso facilitando la creazione di programmi locali dedicati

ca che si aggregano, al sostegno della comunità scientifica internazionale e agli ulteriori sviluppi nelle tecniche diagnostiche.

In futuro UDNI proseguirà nel suo ambizioso obiettivo di risolvere casi clinici complessi e contribuire allo sviluppo di possibili terapie innovative per MR senza diagnosi (11).

Per maggiori informazioni:
www.udninternational.org

Bibliografia

1. Shashi V, McConkie-Rosell A, Rosell B, et al. The utility of the traditional medical genetics diagnostic evaluation in the context of next generation sequencing for undiagnosed genetic disorders. *Genet Med* 2014; 16: 176-82
2. Wright CF, Campbell P, Eberhardt RY, et al. Genomic Diagnosis of Rare Pediatric Disease in the United Kingdom and Ireland. *N Engl J Med*. 2023;388(17):1559-1571.
3. Gahl WA, Markello TC, Toro C, et al. The National Institutes of Health Undiagnosed Diseases Program: insights into rare diseases. *Genet Med*. 2012;14(1):51-9.
4. Bauskis A, Strange C, Molster C, Fisher C. The diagnostic odyssey: insights from parents of children living with an undiagnosed condition. *Orphanet J Rare Dis*. 2022;17(1):233.
5. Salvatore M, Polizzi A, De Stefano MC, et al. Improving diagnosis for rare diseases: the experience of the Italian undiagnosed Rare diseases network. *Ital J Pediatr*. 2020;46(1):130.
6. Taruscio D, Groft SC, Cederroth H, et al. Undiagnosed Diseases Network International (UDNI): White paper for global actions to meet patient needs. *Mol Genet Metab*. 2015;116(4):223-5
7. Delgado-Vega AM, Cederroth H, Taylan F, et al. Pushing the boundaries of rare disease diagnostics with the help of the first Undiagnosed Hackathon. *Nat Genet*. 2024;56(11):2287-2294.
8. Taruscio D et al. Undiagnosed diseases: Needs and opportunities in 20 countries participating in the Undiagnosed Diseases Network International. In: Vineis P, ed. (2024). *Frontiers in Public Health: Editor's pick 2022-23*. Lausanne: Frontiers Media SA.
9. Sciascia S, Roccatello D, Salvatore M, et al. Unmet needs in countries participating in the undiagnosed diseases network international: an international survey considering national health care and economic indicators. *Front Public Health*. 2023;11:1248260.
10. Taruscio D, Salvatore M, Lumaka A, et al. Undiagnosed diseases: Needs and opportunities in 20 countries participating in the Undiagnosed Diseases Network International. *Front Public Health*. 2023;11:1079601.
11. Taruscio D, Gahl WA. Rare diseases: challenges and opportunities for research and public health. *Nat Rev Dis Primers*. 2024;10(1):13.



we bring
something rare
to rare diseases



At Sobi, we're dedicated to transforming the lives of people with rare diseases. This is why we specialise in rare diseases, in developing ground-breaking treatments, and in strong partnerships with patients and other stakeholders.

sobi.com



Sobi and Rare Strength are trademarks of Swedish Orphan Biovitrum AB (publ). © 2022 Swedish Orphan Biovitrum AB (publ) – All rights reserved
Swedish Orphan Biovitrum AB (publ) SE-112 76 Stockholm, Sweden +46(0)8 697 20 00
Date of preparation: January 2025 NP-39309

La rete internazionale delle malattie non diagnosticate

Simone Baldovino¹, Erica Daina², Rossella Parini³

¹Dipartimento di Scienze Cliniche e Biologiche, Università di Torino; ²Istituto di Ricerche Farmacologiche Mario Negri IRCCS, Centro di Ricerche Cliniche per le Malattie Rare Aldo e Cele Daccò, Ranica (Bergamo); ³Consulente medico-scientifico per ASST San Gerardo, Ambulatorio Malattie Rare dell'adulto, Monza e per Ospedale San Raffaele, Milano



Equity in action: The Diagnostic Working Group of The Undiagnosed Diseases Network International

Palmer EE, Cederroth H, Cederroth M, et al. *NPJ Genom Med.* 2024 Jul 5;9(1):37.

Riassunto

L'Undiagnosed Diseases Network International (UDNI) (Fig. 1) è un'iniziativa globale lanciata nel 2015 per affrontare le sfide delle persone con malattie rare e non diagnosticate colmando le lacune di conoscenza, traducendo la ricerca in pratica clinica, ed enfatizzando il coinvolgimento dei pazienti.

Nel 2021, l'UDNI ha istituito il Diagnostic Working Group (DWG) per accelerare le diagnosi e promuovere l'identificazione di nuovi casi, in particolare nei paesi con risorse limitate. I volontari del DWG si riuniscono mensilmente per discutere di casi non diagnosticati, fornendo una piattaforma per la

condivisione di conoscenze e risorse e sviluppando strumenti standardizzati di raccolta dei dati, come il modulo 'tip2toe'. Questo sforzo collaborativo è fondamentale per superare le sfide per la condivisione dei dati tra paesi con differenti normative. Il DWG non interagisce direttamente con i pazienti, ma lo fa attraverso la mediazione dei team locali.

Un ulteriore supporto è fornito dalla Wilhelm Foundation, che sostiene iniziative come l'Undiagnosed Hackathon e promuove l'integrazione di diverse prospettive per costruire un futuro più inclusivo ed equo per le persone che vivono con una malattia rara.

Commento

Diagnosticare malattie rare è complesso, specie nei paesi in via di sviluppo, per la difficoltà di riconoscerne i sintomi, l'accesso limitato a specialisti e test diagnostici e la scarsa conoscenza delle loro cause. Anche fattori socio-culturali, come credenze religiose, possono influire negativamente, ritardando la diagnosi. Iniziative come UDN Internatio-

nal e il suo DWG sono fondamentali per affrontare queste sfide, promuovendo la condivisione di conoscenze e l'accesso alle risorse. Per migliorare la situazione, sono necessari sforzi congiunti per aumentare la consapevolezza, formare meglio i medici e garantire a tutti un equo accesso a test diagnostici.

Experience of the first adult-focussed undiagnosed disease program in Australia (AHA-UDP): solving rare and puzzling genetic disorders is ageless

Wallis M, Bodek SD, Munro J et al. *Orphanet J Rare Dis.* 2024 Aug 2;19(1):288.

Riassunto

Il network internazionale per la diagnosi di malattie rare non diagnosticate di probabile origine genetica (Undiagnosed Diseases Network International, UDNI) esiste da anni ed ha permesso di riconoscere nuove malattie in centinaia di individui e di migliorare le nostre conoscenze su nuovi geni-malattia e correlazioni genotipo-fenotipo.

Questi programmi UDP (undiagnosed diseases program) nelle varie regioni del mondo hanno sempre privilegiato storicamente l'accesso ai bambini. Gli autori descrivono i risultati di un UDP indirizzato a pazienti adulti in Australia.

Allo studio hanno partecipato 104 pazienti da 50 famiglie con fenotipi diversi riguardanti vari sistemi (genitourinario, cardiovascolare, muscolo scheletrico, ...).

Sedici casi (32%) sono stati risolti, in 18 (36%) è stata identificata una variante genetica di significato incerto (VUS), come possibile gene candidato di malattia, 16 (32%) non sono stati risolti. Le diagnosi fatte hanno compreso casi di mosaicismi per sclerosi tuberosa, atassia spinocerebellare con espansione di triplette in regione intronica, nuovi geni malattia, nuove varianti patogenetiche.

Gli autori commentano che i risultati di questo studio sugli adulti hanno dato una frequenza di diagnosi più bassa di quella ottenuta negli studi sui bambini e che ciò può essere dovuto alla diversa gravità delle patologie nei due gruppi. Lo studio si è rivelato molto utile in particolare per gli adulti in età riproduttiva, dimostrando mosaicismi e condizioni genetiche lievi non identificate nell'infanzia.

Commento

Da parte dei medici, in generale, c'è meno interesse per arrivare ad una diagnosi certa negli adulti con malattia rara non diagnosticata, rispetto a quello che si ha per situazioni analoghe nei bambini.

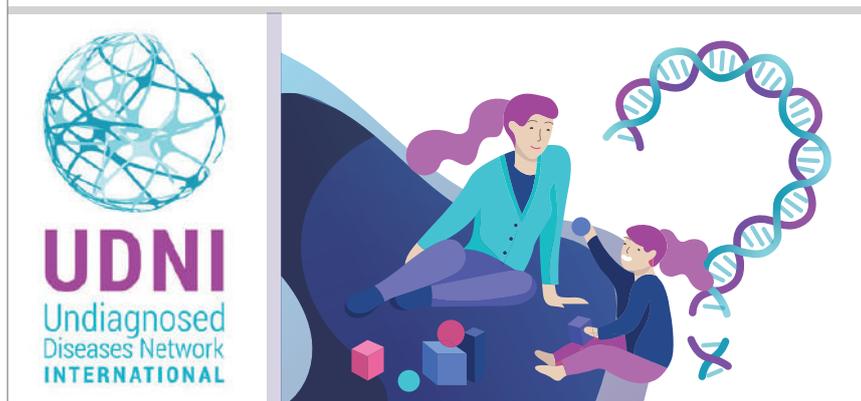
Questo articolo dimostra che vale la pena insistere ad approfondire la ricerca diagnostica anche negli adulti. Per quanto riguarda il nostro paese, il paziente può essere riferito dal medico curante ai

centri di genetica clinica dove potrà essere eventualmente indirizzato ad un programma UDP.

Mettere in atto un programma UDP non è semplice: per essere efficace deve comprendere un team

multidisciplinare clinico e laboratoristico in grado di valutare in modo approfondito il quadro clinico di ogni singolo individuo e di scegliere i test più appropriati in ogni singola condizione.

fig. 1 | UDNI: la rete internazionale delle malattie non diagnosticate



Prevalence of Individuals With Multiple Diagnosed Genetic Diseases in the Undiagnosed Diseases Network

Gimeno AF, Tinker RJ, Furuta Y; Undiagnosed Diseases Network; Phillips JA 3rd. Prevalence of Individuals With Multiple Diagnosed Genetic Diseases in the Undiagnosed Diseases Network. *Am J Med Genet A*. 2025 Feb;197(2):e63888.

Riassunto

Si stima che l'80% delle malattie rare abbia un'origine genetica, interessando complessivamente circa il 2% della popolazione. Queste condizioni sono associate a tassi più elevati di ospedalizzazione, a ritardo diagnostico e a un aumento dei costi sanitari. La diagnosi di malattie genetiche multiple (multiple genetic diseases, MGD) rappresenta una sfida aggiuntiva. Nei pazienti senza diagnosi sottoposti ad indagini molecolari, la prevalenza di pazienti con MGD risulta compresa tra lo 0.4 e l'8.5%, a seconda della metodologia utilizzata. Questo lavoro mira a definire la prevalenza di malattie genetiche multiple nella coorte dell'Undiagnosed Diseases Network (UDN) analizzando i registri di tutti i sog-

getti UDN fino a gennaio 2024. Dei 2.799 soggetti senza diagnosi analizzati, 766 (27.4%) hanno ricevuto una diagnosi. In linea con studi precedenti, tra i 766 soggetti diagnosticati nell'ambito del network, il 4.6% riceveva diagnosi molteplici e il 4.2% presentava malattie genetiche multiple. Questo studio è il primo a documentare la proporzione di malattie genetiche multiple all'interno della casistica studiata da UDN, riportando casi di soggetti con fino a tre malattie genetiche concomitanti. In alcuni casi, i pazienti presentavano sia malattie genetiche che condizioni non geneticamente determinate, rendendo ulteriormente complessa la caratterizzazione ai fini prognostici e terapeutici.

Commento

La documentata possibilità di più malattie genetiche in uno stesso paziente rende ancora più difficile il percorso diagnostico e mette in risalto la necessità di un counseling genetico circostanziato, in particolare nei casi di sospette mutazioni *de novo* o fattori di rischio come la consanguineità. Approfondimenti sulla relazione tra malattie monogeniche e poligeniche potrebbero ulteriormente affinare gli approcci diagnostici e la gestione dei pazienti con fenotipi complessi. Comprendere meglio come le

malattie genetiche interagiscono tra loro o con altre condizioni potrebbe inoltre migliorare le strategie diagnostiche e terapeutiche.

Questo lavoro sottolinea quanto sia importante riconoscere le MGD nella pratica clinica. Le diagnosi ritardate, dovute alla complessità dei sintomi, aumentano l'ansia dei pazienti e i costi sanitari. La ricerca futura dovrebbe concentrarsi su come migliorare la diagnosi e il trattamento di queste condizioni per garantire un'assistenza più efficace e tempestiva.

Impatto dell'acondroplasia sulla qualità di vita: il Progetto chAnge



Maria Francesca Bedeschi¹
 a nome del Comitato Scientifico del Progetto chAnge*
¹Fondazione IRCCS Ca' Granda Ospedale Maggiore Policlinico, Milano

*Comitato Scientifico del Progetto chAnge

Coordinatori scientifici:

- Mohamad Maghnie, Genova
- Giuseppe Zampino, Roma

Faculty:

- Anna Elsa Maria Allegri, Genova
- Maria Francesca Bedeschi, Milano

- Michaela Veronika Gonfiantini, Roma
- Sara Intini, Milano
- Roberta Onesimo, Roma
- Angelo Selicorni, Como
- Marco Sessa, Milano
- Stefano Stagi, Firenze

L'acondroplasia (ACH) è caratterizzata principalmente da bassa statura sproporzionata con brevità rizomelica degli arti e macrocefalia con fronte ampia, radice nasale ampia e depressa, ipoplasia maxillare e brachidattilia con mano a tridente.

L'ACH è causata da una mutazione nel gene *FGFR3* che codifica per FGFR3 proteina con effetto negativo nella crescita e differenziazione dei condrociti durante i processi di ossificazione endocranale. La mutazione *FGFR3* è gain of function e nel 95% dei casi è presente come mutazione G380R.

Le principali problematiche mediche associate sono problematiche neurologiche (stenosi del forame magno, stenosi spinale), problematiche otorinolaringoiatriche (otiti medie, ricorrenti, ipoacu-

sia, OSAS), problematiche odontoiatriche, obesità e problematiche psicosociali.

L'accrescimento disarmonico incide, inoltre, sullo sviluppo motorio e sulla funzionalità neuromotoria determinando complicanze come cifosi, scoliosi, varismo tibiale e ritardo dello sviluppo motorio. La diagnosi può essere sospettata già in epoca prenatale, quando, dopo la 24^a settimana di gestazione, si evidenzia una deflessione della crescita del femore. Tuttavia, la diagnosi viene solitamente confermata dopo la nascita.

Fino a pochi anni fa il trattamento principale per l'acondroplasia era di tipo chirurgico, in particolare l'allungamento degli arti, con l'obiettivo di migliorare la crescita e le proporzioni corporee. Negli ultimi anni, sono emerse nuove opzioni terapeutiche che offrono speranze significative per i pazienti e le loro famiglie.

Il farmaco vosoritide, un peptide natriuretico di tipo C modificato (CNP), rappresenta un avanzamento significativo nel trattamento dell'acondroplasia. Studi clinici hanno mostrato che questo farmaco può migliorare la velocità di crescita e la proporzione corporea nei bambini affetti da ACH, con un

Coinvolgendo esperti, pazienti e caregiver, il progetto punta a raccogliere informazioni sulla condizione e sul suo impatto quotidiano per una visione completa delle sfide che affrontano le persone con acondroplasia

Fig. 1 | Elementi che influenzano in modo significativo la qualità della vita secondo i caregiver



impatto positivo sul loro sviluppo fisico. Vosoritide è stato approvato per l'uso nei bambini a partire dai 4 mesi di vita e sta aprendo nuove prospettive terapeutiche, migliorando significativamente la qualità della vita dei pazienti e delle loro famiglie.

Il Progetto chAnge è un'iniziativa nata per approfondire la comprensione dell'acondroplasia, attraverso un'analisi che coinvolge più attori, tra cui esperti, pazienti e caregiver. Questo progetto, supportato in modo non condizionato da Biomar, ha l'obiettivo di raccogliere informazioni sulla condizione e sul suo impatto quotidiano, per contribuire a una visione più completa delle sfide che affrontano le persone con ACH. Il progetto mira a favorire il dialogo e la collaborazione tra i diversi soggetti coinvolti, migliorando così la gestione della condizione e potenziando le strategie terapeutiche.

L'obiettivo principale del progetto è stato quello di valutare l'approccio evolutivo alla comprensione dell'ACH e del suo impatto sul benessere fisico, psicosociale e psicoemotivo con considerazioni sulla crescita, il trattamento chirurgico e la terapia farmacologica come elementi chiave nella gestione della condizione. Il progetto ha coinvolto vari gruppi chiave tra cui esperti, pazienti e caregiver. Attraverso il Comitato Consultivo, clinici e specialisti dell'Associazione per l'Informazione e lo Studio dell'Acondroplasia Onlus (AISAC) hanno discusso nuove strategie di comunicazione e gestione dell'acondroplasia, soprattutto in relazione alle nuove terapie. Sette pazienti con età compresa

Resilienza, perseveranza e capacità di superare le difficoltà: qualità che emergono dalle interviste agli adolescenti con ACH quando supportati a nutrire le loro passioni e a mantenere un atteggiamento positivo

tra 5 e 12 anni sono stati intervistati da una psicologa collaboratrice dell'AISAC e hanno poi condiviso le loro aspettative e percezioni riguardo le nuove opportunità terapeutiche. I caregiver hanno fornito informazioni preziose sull'impatto delle nuove terapie, evidenziando miglioramenti nel benessere fisico, psicoemotivo e sociale dei pazienti (Fig. 1).

Il Comitato Consultivo sottolinea come i benefici non si limitino solo agli aspetti fisici, come la crescita staturale, ma si estendano anche all'autorealizzazione, alla possibilità di inseguire le proprie passioni e di vivere esperienze che arricchiscano la vita. L'autonomia e la funzionalità, che possono essere migliorate tramite interventi medici, sono essenziali per garantire una qualità della vita che favorisce un positivo sviluppo psicosociale ed emotivo. In questo contesto, sembra che si stia parlando di un approccio globale al miglioramento del benessere, che integra aspetti fisici, emotivi e psicologici.

Le nuove terapie stanno davvero cambiando il panorama dell'ACH, aprendo nuovi orizzonti e oppor-

Le nuove opportunità terapeutiche e un approccio multidimensionale contribuiscono a creare una prospettiva più integrata e positiva per i pazienti e le loro famiglie

tunità sia per i pazienti che per le famiglie. Queste terapie non solo offrono nuove strade per migliorare la qualità della vita dei pazienti, ma supportano anche un approccio più positivo e proattivo nella gestione della condizione. La comunicazione ai familiari diventa così un elemento cruciale, poiché permette loro di vedere le possibilità di crescita armonica, indipendenza e di successo anche in presenza della diagnosi di ACH.

Le interviste agli adolescenti con ACH suggeriscono che, purtroppo, la condizione presenta sfide significative, ma che queste possono anche rappresentare delle opportunità di sviluppo personale. La resilienza, la perseveranza e la capacità di superare le difficoltà sono qualità che emergono frequentemente, soprattutto quando i ragazzi sono supportati a nutrire le loro passioni e a mantenere un atteggiamento positivo. L'autostima e la fiducia

in sé stessi diventano strumenti cruciali per affrontare la vita con ACH.

I caregiver, dal canto loro, evidenziano un cambiamento significativo nelle condizioni fisiche, psicologiche e sociali dei pazienti grazie alle nuove terapie. Questi miglioramenti si riflettono non solo nel miglioramento della qualità della vita, ma anche nell'autonomia acquisita e nelle relazioni sociali più gratificanti, indicando una visione più ottimistica e una gestione più efficace della condizione.

In sintesi, le nuove terapie non solo trattano la malattia, ma contribuiscono a creare una prospettiva più integrata e positiva per i pazienti e le loro famiglie. La chiave sembra essere un approccio multidimensionale che include sia il miglioramento della funzionalità fisica che l'empowerment psicologico e sociale.

In conclusione, il Progetto chAnge ha evidenziato un trend di miglioramento nella qualità della vita delle persone con ACH grazie alle nuove prospettive terapeutiche e alle strategie di comunicazione, e rappresenta un primo passo verso una comprensione più approfondita dell'accondroplasia e di come la sua narrativa stia cambiando nel tempo, attraverso un'analisi che coinvolge tutti gli attori coinvolti.

Bibliografia

- Pauli RM. Achondroplasia: a comprehensive clinical review. *Orphanet J Rare Dis.* 2019;14(1):1.
- Savarirayan R, Ireland P, Irving M, et al. International Consensus Statement on the diagnosis, multidisciplinary management and lifelong care of individuals with achondroplasia. *Nat Rev Endocrinol.* 2022;18(3):173-189.
- Legare JM. Achondroplasia. In: Adam MP, Mirzaa GM, Pagon RA, et al. *GeneReviews* 2023. Seattle (WA): University of Washington, 1993-2023.
- AIFA. Registro VOXZOGO (Acondroplasia) <https://www.aifa.gov.it/-/attivazione-web-e-pubblicazione-schede-di-monitoraggio-registro-voxzogo-acondroplasia->

L'Associazione Prader-Willi Italia



Maria Antonietta Ricci

Fondatrice dell'Associazione Prader-Willi Italia, Torino

La sindrome di Prader-Willi (PWS) è una malattia genetica rara causata da anomalie sul cromosoma 15. La PWS ha un'incidenza statistica di 1:25.000 nati, probabilmente sottostimata. Questa sindrome è caratterizzata da una serie di sintomi complessi che includono ipotonia neonatale, difficoltà alimentari nei primi mesi di vita, iperfagia che conduce all'obesità se non gestita adeguatamente, ritardo mentale di gravità variabile, e problemi comportamentali. Le strategie per supportare i ragazzi con PWS includono:

- Gestione dell'alimentazione attraverso l'educazione alimentare, l'adozione di piani alimentari controllati e un monitoraggio rigoroso della dieta per prevenire l'obesità, che è un problema comune e grave in questi pazienti.
- Terapie comportamentali per gestire i comportamenti problematici come la compulsione alimentare, le crisi di rabbia e l'ansia.
- Programmi di fisioterapia per migliorare il tono muscolare e la coordinazione motoria.
- Supporto educativo attraverso programmi scolastici personalizzati e supporto accademico per aiutare i ragazzi a raggiungere il loro pieno potenziale.
- Terapie ormonali con ormone della crescita per migliorare la statura e la composizione corporea, e trattamenti ormonali per gestire l'ipogonadismo.

Il ruolo dei medici nella gestione della PWS è cruciale e si sviluppa su più fronti, a partire dalla diagnosi precoce per identificare la sindrome il prima possibile ed iniziare tempestivamente gli interventi necessari da parte di un team multidisciplinare di

Fin dalla sua fondazione l'Associazione si è impegnata per promuovere la diagnosi precoce e supportare le famiglie di ragazzi con sindrome di Prader-Willi

specialisti che include endocrinologi, dietologi, psicologi, terapisti occupazionali e fisioterapisti per fornire un approccio integrato al trattamento. Questa condizione clinica necessita di un follow-up continuo per monitorare la crescita, lo sviluppo e la salute generale del paziente, adattando i trattamenti alle necessità individuali. Fondamentale è anche l'impegno della comunità scientifica nell'ambito della ricerca, partecipando a studi clinici per trovare nuove terapie e migliorare quelle esistenti, contribuendo a una migliore qualità della vita per i pazienti.

fig. 1 | Il direttivo dell'Associazione Prader-Willi Italia composto dai presidenti delle sezioni regionali



Storia dell'Associazione Prader-Willi Italia

L'Associazione Prader-Willi Italia (APWI) (Fig.1) è stata fondata nel 1991 da un gruppo di genitori con il sostegno di professionisti sanitari che condividevano l'obiettivo di migliorare la qualità della vita delle persone affette da PWS. Inizialmente, l'Associazione è nata per rispondere alla necessità di supporto e di informazioni per le famiglie, in un periodo in cui la sindrome era ancora poco conosciuta e le risorse disponibili erano scarse. Fin dalla sua nascita, l'APWI ha lavorato instancabilmente per aumentare la consapevolezza su questa malattia genetica rara, promuovendo la diagnosi precoce e fornendo sostegno continuo alle famiglie. Negli anni l'Associazione è cresciuta grazie all'impegno dei membri fondatori e al supporto dell'Istituto Superiore di Sanità (ISS) e della comunità scientifica, che ne hanno riconosciuto l'impegno.

Negli anni '90, partendo dal Piemonte, l'APWI ha avviato le prime collaborazioni con centri di ricerca e ospedali italiani, organizzando i primi convegni nazionali sulla PWS e producendo materiali informativi per famiglie e medici. Questi eventi hanno permesso di creare una rete di contatti e conoscenze che ha facilitato la diffusione di informazioni corrette ed aggiornate sulla sindrome.

Con il passare degli anni, l'Associazione ha ampliato il suo raggio d'azione, introducendo nuovi servizi e progetti. Negli anni 2000, l'APWI ha iniziato a organizzare soggiorni estivi e progetti ricreativi per i ragazzi con PWS, offrendo loro opportunità di socializzazione e sviluppo personale. Queste attività hanno avuto un impatto significativo sulla qualità della vita dei ragazzi e delle loro famiglie, fornendo momenti di svago e supporto in un ambiente sicuro e controllato.

L'APWI ha anche stabilito importanti collaborazioni internazionali, partecipando ad alcuni progetti di ricerca europei e lavorando a stretto contatto con

La partecipazione a progetti di ricerca e la collaborazione con altre associazioni hanno permesso all'APWI di condividere conoscenze, risorse e best practice

altre associazioni di pazienti a livello globale. Questo ha permesso di condividere conoscenze, risorse e best practice, contribuendo al progresso della ricerca e del trattamento della PWS.

Una delle collaborazioni più significative dell'APWI è quella con l'Istituto Superiore di Sanità (ISS) per la costituzione del Registro Nazionale sulla sindrome di Prader-Willi, uno strumento fondamentale per la raccolta di dati epidemiologici, clinici e genetici sui pazienti italiani.

Gli obiettivi del Registro sono:

- Migliorare la conoscenza e fornire una panoramica completa della prevalenza e delle caratteristiche cliniche della PWS nel nostro paese.
- Facilitare la ricerca e supportare studi clinici e genetici, permettendo una migliore comprensione della sindrome e lo sviluppo di nuove terapie.
- Ottimizzare le cure, attraverso una pianificazione efficace dei servizi sanitari e delle risorse, e migliorando la qualità dell'assistenza fornita ai pazienti.
- Supportare le famiglie offrendo loro informazioni aggiornate e sostegno nella gestione della sindrome.

In oltre tre decenni di attività, l'Associazione ha dimostrato un impegno costante e una dedizione straordinaria nel supportare le persone affette da sindrome di Prader-Willi e le loro famiglie. Grazie al suo operato, migliaia di famiglie hanno trovato un sostegno prezioso e la speranza di una vita migliore per i loro cari.



ANNO IX - N. 1 FEBBRAIO 2025
QUADRIMESTRALE DI ATTUALITÀ IN MEDICINA

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

editore  medpoint

Med Point srl

Via G.B. Giorgini, 16 - Milano

Tel. 02 3343281 - Fax 02 38002105

e-mail medpoint srl@medpoint srl.it - www.malattierare.eu

www.medpoint srl.it

Direttore Responsabile: Ida Tacconi

Redazione: Luca Annovazzi, 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)

© 2025 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.

MR

la Rivista

La Rivista Italiana delle **Malattie Rare**

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**



www.malattierare.eu

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

www.malattierare.eu

Questo numero è stato realizzato con il contributo non condizionato di:

