

LE MALATTIE RARE

Le malattie rare sono un capitolo arduo da affrontare: non fanno parte del quotidiano (ma sono una delle priorità della politica sanitaria nazionale) e sono effettivamente alla frontiera della nuova pediatria, che da una parte estende i suoi interessi e capacità verso il relazionale, e dall'altra non può sottrarsi dall'affrontare in termini conoscitivi, diagnostici e anche terapeutici, quegli aspetti della medicina che ieri erano off-limits ma oggi non lo sono più.

L'attività del Centro Nazionale Malattie Rare

DOMENICA TARUSCIO

Centro Nazionale Malattie Rare, Istituto Superiore di Sanità, Roma

THE NATIONAL CENTRE FOR RARE DISEASES
(*Medico e Bambino* 2003;22:287-292)

Key words

Rare diseases, Epidemiology, Quality of care

Summary

The National Centre for Rare Diseases was established in the year 2000 at the Istituto Superiore di Sanità, Italy. The primary objective of the Centre is to improve the quality of life of children affected by rare diseases, through the coordination of the activities of all the institutions involved in care and research on rare diseases at national level. To achieve this objective, the Centre promotes laboratory, epidemiological and health services research and supports the creation of National Registries, the development of quality standards for laboratory investigations and international research networking. The philosophy of the Centre attributes great importance to identifying the needs of the patients and their families and as a consequence to the collaboration with lay associations.

Secondo i criteri definiti dalla Unione Europea sono considerate rare le malattie che hanno una prevalenza non superiore a 5 su 10.000 abitanti nella popolazione comunitaria¹, mentre negli Stati Uniti la soglia è di 200.000 casi nella popolazione totale², e quindi di circa 1/10.000.

Nel loro insieme le malattie rare sono approssimativamente 6000; quindi, anche se poco frequenti, la loro numerosità fa sì che interessino complessi-

vamente una frazione importante della popolazione. Inoltre le malattie rare hanno frequentemente un carattere cronico e invalidante e/o causano mortalità precoce e, quindi, hanno un impatto significativo sia sulla qualità della vita delle persone colpite e delle famiglie sia sulle prestazioni richieste ai servizi socio-sanitari. Infine queste patologie sono in gran parte genetiche, e chi ne è affetto deve convivere con la propria condizione per tutta la vita.

Nello stesso tempo va ricordato che per una frazione significativa di malattie rare (le malformazioni congenite, ad esempio) sono importanti i fattori di rischio ambientali e nutrizionali (come le carenze di acido folico) e, di conseguenza, sono importanti le attività di prevenzione.

La rarità di queste patologie in parte determina la difficoltà dei pazienti a ottenere una diagnosi appropriata e tempestiva e un trattamento idoneo. Infatti, rarità può implicare insufficiente interesse da parte del mondo scientifico verso le singole patologie, bassa priorità nell'allocatione di risorse per la ricerca, difficoltà nel reperire casistiche per studi clinici o epidemiologici, insufficiente spinta verso lo sviluppo di trattamenti adeguati. I criteri per effettuare la diagnosi sono talvolta disomogenei, o addirittura la malattia non è nota agli operatori sanitari. La rarità incide anche sulle possibilità della ricerca clinica, in quanto la valutazione di nuove terapie è spesso resa difficoltosa dall'esiguo numero di pazienti arruolabili nei "trial" clinici.

Le insufficienti conoscenze sulle malattie rare sono associate all'esiguo numero di strutture sanitarie e operatori sanitari (e spesso dalla loro non omogenea distribuzione sul territorio nazionale) in grado di fornire adeguati percorsi diagnostico-terapeutici. Questo è dovuto al fatto che la risposta deve essere di alto livello qualitativo, poiché queste malattie necessitano spesso di un'assistenza ultraspecialistica.

Le persone con malattie rare vivono un'esperienza doppiamente dolorosa, rappresentata sia dalla condizione morbosa che dalla condizione di solitudine, legata quest'ultima alla scarsità di conoscenze scientificamente disponibili («poco si conosce sulla mia malattia») e professionalmente utilizzabili («il medico non (ri)conosce la mia malattia»).

Infine, va sottolineata la necessità di disporre di adeguati strumenti per la sorveglianza delle malattie rare. Occorre stimarne l'effettivo rilievo nella popolazione, promuovere ricerche su casistiche attendibili, e programmare l'organizzazione e la distribuzione dei servizi rivolti ai pazienti affetti da malattie rare e alle loro famiglie.

INIZIATIVE DI POLITICA SANITARIA PER LE MALATTIE RARE

In armonia con la decisione del Parlamento e del Consiglio della Comunità Europea³, l'Italia ha individuato nelle malattie rare un ambito di intervento prioritario nelle attività di Sanità Pubblica⁴.

Questo orientamento è evidenziato dai contenuti del Piano Sanitario Nazionale 1998-2000 e dalla bozza di quello del triennio 2002-2004. Attualmente nel nostro Paese il substrato legislativo delle azioni indirizzate alle malattie rare è rappresentato dal Decreto Ministeriale n. 279 del maggio 2001 ("Regolamento di istituzione della rete nazionale delle malattie rare e di esenzione dalla partecipazione al costo delle relative prestazioni sanitarie"), che prevede la realizzazione di una rete clinico-epidemiologica costituita da presidi accreditati (individuati dalle regioni) che confluisce all'Istituto Superiore di Sanità, sede del Registro Nazionale delle Malattie Rare. Inoltre, i pazienti affetti da circa 500 malattie rare (elencate in Allegato 1 del D.M. 279/2001) sono esentati dalla partecipazione al costo delle relative prestazioni sanitarie.

La rete si propone il duplice obiettivo di migliorare la qualità dell'assistenza e di realizzare la raccolta di dati epidemiologici utili alla programma-

zione, realizzazione e valutazione di interventi di sanità pubblica.

Allo scopo di contribuire sia alla realizzazione della rete nazionale sia di sviluppare attività di ricerca finalizzate alla prevenzione, diagnosi, trattamento, riabilitazione per migliorare la qualità di vita delle persone con malattie rare, è stato attivato a partire dal 2000 presso l'Istituto Superiore di Sanità il Centro Nazionale Malattie Rare^{7,8}.

L'ATTIVITÀ DEL CENTRO NAZIONALE MALATTIE RARE

L'attività del Centro Nazionale Malattie Rare coinvolge diversi ambiti ed in particolare:

- realizzazione del Registro Nazionale Malattie Rare;
- attività di ricerca;
- standardizzazione e assicurazione di qualità dei test genetici;
- attività connesse con i farmaci orfani;
- formazione degli operatori sanitari, miglioramento dei rapporti fra le istituzioni, i cittadini e le associazioni dei pazienti e dei familiari;
- collaborazioni scientifiche con altre strutture che si occupano di malattie rare a livello nazionale (IRCCS, Università, altri Istituti di ricerca, Ospedali ecc.) e internazionale (Network of Public Health Institutions on Rare Diseases-NEPHIRD e collaborazione con i Centers for Disease Control and Prevention, Atlanta, USA, EMEA - Committee for Orphan Medicinal Products e Organizzazione Mondiale della Sanità).

Registro Nazionale delle Malattie Rare

L'istituzione presso l'Istituto Superiore di Sanità del Registro Nazionale delle Malattie Rare ha lo scopo di ottenere informazioni epidemiologiche utili a definire le dimensioni del problema.

Il Registro, individuando i nuovi casi di malattie rare a partire dal gennaio 2001, si propone come strumento per stimare la frequenza delle malattie rare nella popolazione; inoltre contribuisce a identificare i possibili fattori di rischio (ad esempio i farmaci per le malformazioni congenite); supporta la

ricerca clinica e promuove il confronto tra operatori sanitari per la definizione di criteri diagnostici. A questo scopo è stata formulata la scheda di arruolamento per rilevare i nuovi casi di malattie rare a partire da gennaio 2001. La scheda, e tutta la documentazione necessaria all'attività di registrazione (modulo per consenso informato, modulo di adesione ecc.), sono disponibili sul sito web dedicato alle malattie rare: <http://www.malattierare.iss.it>.

Come previsto dal flusso della Rete nazionale delle malattie rare, il Registro si propone come collettore centrale di dati epidemiologici che provengono dai Presidi regionali, distribuiti su tutto il territorio nazionale. Inoltre, collabora attivamente con tutti i Registri delle malformazioni congenite esistenti a livelli nazionale⁹.

Come fase preliminare del Registro è stata effettuata un'indagine conoscitiva su oltre 500 strutture (centri diagnostici, centri terapeutici, associazioni, enti di ricerca ecc.), potenzialmente in grado di fornire dati sanitari organizzati su pazienti affetti da malattie rare.

Anche il programma e i risultati dell'indagine sono disponibili sul sito del Centro Nazionale Malattie Rare, assieme ai dati preliminari del Registro.

Attività di ricerca

L'ambito delle malattie rare soffre di carenze conoscitive dovute alla rarità, numerosità e allo scarso impegno economico profuso, fino a oggi, nella ricerca scientifica finalizzata a chiarire meccanismi eziopatogenetici e sviluppare trattamenti.

L'approccio scientifico alle malattie rare necessita di un'interazione fra metodologie, culture e linguaggi degli ambiti genetico, clinico, farmacologico, epidemiologico ecc. La diversità delle specializzazioni coinvolte e la numerosità dei centri con specifiche competenze richiedono sforzi coordinati per affrontare le grandi questioni relative alle malattie rare.

Attualmente, l'attività di ricerca dell'ISS è volta a studi sperimentali sia su meccanismi di regolazione di selezionati geni umani, sia su analisi di alterazioni genetiche in tumori rari analizza-

ti mediante la *Comparative Genomic Hybridization*^{10,11}. Sono in fase di avvio ulteriori studi su altre patologie rare selezionate (ad esempio le sindromi di Rett, di Moebius, di Ondine), in collaborazione con centri di eccellenza nazionali e internazionali.

Nel 1999 è stato lanciato il programma d'azione comunitaria sulle malattie rare nel settore della Sanità Pubblica (1999-2003).

Tra le priorità emerge la mancanza di modelli adeguati per la sorveglianza delle malattie rare. Il Progetto NEPHIRD, coordinato dall'ISS e finanziato dalla Commissione Europea, ha lo scopo principale di realizzare modelli per la raccolta di dati epidemiologici sulle malattie rare, mediante il confronto di esperienze e iniziative tra le istituzioni di Sanità Pubblica dei Paesi partecipanti. NEPHIRD rappresenta un network a cui collaborano 15 Paesi (europei ed EU associati) (<http://www.malattierare.iss.it/NEPHIRD/index.htm>). Questo spazio potrà essere utile per diffondere informazioni raccolte sulle malattie rare e facilitare la collaborazione internazionale, tra operatori di sanità pubblica, associazioni di pazienti e organizzazioni non profit.

Standardizzazione e assicurazione di qualità dei test genetici

Data l'importanza delle patologie genetiche nell'ambito delle malattie rare e l'uso crescente di test genetici, è fondamentale sviluppare e garantire criteri e parametri per l'assicurazione di qualità di questi strumenti diagnostici su tutto il territorio nazionale. Il Progetto nazionale per la standardizzazione e l'assicurazione di qualità dei test genetici è un progetto di ricerca, finanziato dal Ministero della Salute, che si propone, su base volontaria dei laboratori partecipanti, di garantire la verifica dei controlli per assicurare la validità, l'accuratezza, la precisione, la riproducibilità dei test genetici in uso sul territorio nazionale.

I continui progressi delle tecniche di genetica molecolare e il sequenziamento quasi totale del genoma umano hanno infatti portato all'identificazione di molti geni responsabili di malattia o di aumentata suscettibilità di malattia.

Questo ha condotto allo sviluppo di numerosi test genetici, molti dei quali sono correntemente in uso nella pratica clinica e utilizzati in diagnosi prenatale e postnatale.

È prevedibile che la gamma dei test genetici si allarghi fino a modificare profondamente il panorama della diagnostica e della clinica in generale.

Questo sviluppo richiederà cautela e verifiche sperimentali della qualità dei test genetici, allo scopo di individuare i protocolli più affidabili e più efficienti.

Attualmente, nelle diverse regioni italiane vi è un certo divario quali-quantitativo nell'offerta di test genetici, che potrebbe ulteriormente accentuarsi nel tempo, generando profonde differenze sul territorio nazionale rispetto alla disponibilità di test sicuri ed efficaci.

Il Progetto nazionale si articola nelle seguenti attività:

- assicurazione di qualità dei test genetici (citogenetica e genetica molecolare) eseguiti nei laboratori partecipanti;
- elaborazione di raccomandazioni per un programma permanente di assicurazione di qualità dei test genetici;
- disponibilità di standard idonei e armonizzazione dei metodi utilizzati nei laboratori diffusi sul territorio nazionale.

Il Progetto è stato attivato nel 2001 e ha coinvolto 68 laboratori pubblici il primo anno e 74 nel 2002.

Attualmente l'indagine è incentrata sul controllo esterno di qualità dei test di genetica molecolare utilizzati per la diagnosi di fibrosi cistica, di sindrome dell'X-fragile, di beta-talassemia e di poliposi adenomatosa familiare; parallelamente è stato attivato il controllo esterno di qualità in citogenetica (diagnosi prenatale, postnatale e oncologica).

La prima fase dell'indagine, conclusasi nel settembre 2001, è consistita nella raccolta e nella valutazione, da parte di un gruppo di esperti nazionali (responsabili delle Unità Operative del Progetto ed esperti ad hoc), dei risultati del primo controllo. Una prima analisi dei risultati indica una percentuale di errori diagnostici approssimativa-

mente del 10% sia per i test di genetica molecolare che di citogenetica; inoltre, circa il 15% dei laboratori partecipanti non ha utilizzato le nomenclature standard.

La seconda fase, che si è conclusa alla fine del 2002, ha pressoché confermato i dati del 2001, registrando tuttavia un certo miglioramento.

Farmaci orfani

Uno dei problemi delle malattie rare è la mancanza di trattamenti adeguati, oppure la difficoltà nello sviluppare adeguatamente potenziali trattamenti. In particolare ci si può trovare di fronte alle seguenti situazioni:

- mancanza di opzioni terapeutiche per la mancanza di un farmaco in grado di modificare la storia naturale di una specifica malattia. Questa mancanza può derivare da una scarso impulso della ricerca, dovuto all'esiguo numero di pazienti (e quindi dalla povertà del possibile mercato), e/o dalla natura genetica, comune alla maggior parte di queste patologie, che hanno allo stato attuale delle conoscenze scientifiche soluzioni terapeutiche "lontane";
- mancanza di un farmaco di dimostrata efficacia, per l'impossibilità di impostare e realizzare trial clinici che diano risultati significativi, dato l'esiguo numero di soggetti affetti;
- difficoltà a reperire farmaci che, seppur efficaci, hanno costi di produzione superiori all'atteso ritorno economico, sempre a causa dell'esiguo numero di soggetti affetti.

Per far fronte a parte di questi problemi, in diversi Paesi sono state poste in atto specifiche normative: negli Stati Uniti l'*Orphan Drug Act* (1983); in Giappone l'*Orphan Drug Legislation* (1993); a Singapore l'*Orphan Legislation* (1997); in Australia l'*Orphan Legislation* (1998).

Il riconoscimento europeo del reale problema dei farmaci orfani si è avuto con la regolamentazione (CE n. 141/2000) del Parlamento Europeo e del Consiglio dell'Unione Europea.

Successivamente si sono stabilite le disposizioni di applicazione dei criteri previsti per l'assegnazione della qualifica di medicinale orfano, cioè destinato a una specifica malattia rara, e per lo

sviluppo del quale non esistono incentivi economici sufficienti.

Sulla base di questo regolamento è stato istituito, presso l'Agenzia europea della valutazione dei farmaci (EMA), il *Committee for Orphan Medicinal Products* (COMP), che è preposto alla identificazione dei farmaci orfani, in base a criteri oggettivi, che verranno successivamente designati "orfani" dalla Commissione Europea. Il conseguimento di questa designazione porta ai produttori del farmaco vantaggi commerciali, tra cui l'esclusività di mercato per dieci anni.

In Italia il Centro Nazionale Malattie Rare si propone sia di partecipare alla identificazione dei farmaci orfani attraverso la partecipazione alle attività del COMP, sia di diffondere le informazioni ai cittadini tramite il suo sito web.

Formazione degli operatori sanitari e rapporti con i cittadini e l'associazionismo

La formazione scientifica e l'informazione ricoprono un posto importante fra le attività del Centro Nazionale Malattie Rare. Il Centro Nazionale è impegnato in attività di formazione continua e informazione degli operatori sanitari attraverso la realizzazione di corsi, convegni, congressi e workshop a carattere interdisciplinare.

Alcuni esempi:

- il Congresso Internazionale "International Congress on Rare Diseases" (2000); il Workshop "Interazioni geni e ambiente: folati e malformazioni congenite" (2001); il "Meeting on the Regional Policy for Prevention of Congenital Disorders" (organizzato nel 2002 dal Centro Nazionale e l'Organizzazione Mondiale Sanità); il "Working Group on Rare Diseases: the role and contribution of patient's organisations" (2002); il "Working group on sociological aspects of Rare Diseases" (2002); il workshop "NEPHIRD" (2003).
- Corsi quali: "Malattie rare e gravidanza: le malformazioni congenite" (2001) e "Malattie rare in età pediatrica" (2002).

Le iniziative intendono:

- sensibilizzare gli operatori sanitari sulle problematiche proprie delle ma-

lattie rare (difficoltà diagnostica e quindi necessità di condividere le scelte diagnostiche e terapeutiche con altri colleghi);

- promuovere il confronto su specifiche patologie allo scopo di diffondere i progressi in ambito medico;
- promuovere iniziative di sanità pubblica idonee alla prevenzione di alcune malattie rare (ad esempio difetti del tubo neurale, mediante la somministrazione di acido folico alle donne in gravidanza)^{12,13}.

Per facilitare la diffusione delle informazioni abbiamo realizzato il già citato sito internet, che viene costantemente aggiornato su tutte le attività in corso. Nel sito vi è anche uno spazio specifico dedicato all'associazionismo. Si tratta di un database consultabile online; la ricerca può essere effettuata tramite la selezione in base a più parametri: malattia, collocazione geografica, nome della Associazione.

Il Centro infine promuove attività di studio e documentazione, finalizzate a rispondere a quesiti e richieste di informazioni da parte di cittadini. L'impegno a fornire un'informazione chiara ed esaustiva è reso spesso complesso dalla difficile reperibilità delle informazioni stesse; anche per questo l'importanza del sito web.

CONCLUSIONI

Le diverse attività del Centro Nazionale Malattie Rare sono fondamentalmente orientate al miglioramento e alla diffusione delle conoscenze scientifiche, con l'obiettivo finale di migliorare la qualità della vita dei pazienti affetti da malattie rare.

Sarà però possibile raggiungere questi obiettivi se le strategie di sanità pubblica terranno conto in modo specifico della "rarità" di queste patologie.

Le attività dell'Istituto Superiore di Sanità possono contribuire a dare risposte appropriate a un problema che però è complessivamente imponente e che richiede un uso rilevante di risorse.

L'approccio adottato dal Centro è che, per combattere le malattie rare, non è sufficiente conoscere le malattie,

le strutture e gli operatori sanitari (tutti elementi indispensabili ma non sufficienti): occorre portare in primo piano i bisogni dei pazienti e delle loro famiglie, per migliorarne la qualità della vita sia attraverso l'incentivazione della ricerca (di base, applicata, socio-sanitaria) sia attraverso una migliore programmazione dei servizi sanitari.

In questo senso, il Centro sta promuovendo principalmente l'epidemiologia dei pazienti e delle loro esigenze rispetto alla classica forma di epidemiologia delle malattie. E proprio per questo, i pazienti sono chiamati dall'Istituto Superiore di Sanità a svolgere un ruolo attivo, unitamente agli operatori sanitari.

MESSAGGI CHIAVE

□ In Europa sono considerate rare le patologie che hanno un tasso di prevalenza non superiore a 5 casi su 10.000 abitanti. Nel loro insieme le malattie rare sono circa 6000.

□ La rarità di queste patologie determina molte difficoltà che riguardano la ricerca sperimentale e clinica, la tempestività della diagnosi, la qualità assistenziale del paziente e della famiglia.

□ Per far fronte a queste difficoltà nel 2000 è stato istituito in Italia il Centro Nazionale Malattie Rare presso l'ISS.

□ Le attività del Centro sono rivolte a: **a)** realizzare il Registro Nazionale Malattie Rare; **b)** attività di ricerca; **c)** standardizzazione e assicurazione di qualità dei test genetici; **d)** attività connesse con i farmaci orfani; **e)** formazione degli operatori sanitari e miglioramento dei rapporti tra le istituzioni, i pazienti e i familiari; **f)** collaborazioni scientifiche nazionali e internazionali.

□ La priorità del Centro è quella di portare in primo piano i bisogni dei pazienti e delle famiglie, per migliorarne la qualità di vita, attraverso l'incentivazione della ricerca e una migliore programmazione dei servizi sanitari.

Gruppo collaborativo interno al Centro Nazionale Malattie Rare: Elvira Agazio, Nicodemo Bruzzese, Federica Censi, Vincenzo Falbo, Giovanna Florida, Fabiola Gnessi, Giulia Grilli, Natalia Mancino, Cesarina Marongiu, Tarciso Niglio, Antonella Pilozi, Paolo Salerno, Marco Salvatore, Moges Seyoum Ido, Fabrizio Tosto.

Bibliografia

1. European Commission. Regulation (EC) No 141/2000 of the European Parliament and of the Council of 16 December on orphan medicinal products. Official Journal L 018, 22/01/2000 p. 0001-0005.
2. The Orphan Drug Act. Public Law 97-414. Washington, DC: January 4, 1983.
3. Decision N. 1295/EC of the European Parliament and Council of 29 April 1999 (Official Journal L 155, 22/06/1999 p. 0001).
4. Taruscio D, Cerbo M. Rare diseases: general principles, specific problems, and health interventions. *Ann Ist Super Sanità* 1999; 35(2):237-44.
5. Decreto Ministeriale n. 279, maggio 2001 "Regolamento di istituzione della rete nazionale delle malattie rare e di esenzione dalla partecipazione al costo delle relative prestazioni sanitarie" GU n. 160, del 12.07.2001 Supplemento Ordinario n. 180/L.
6. Repertorio Atti n. 1485 dell'11 luglio 2002. Accordo tra il Ministro della salute, Le Regioni e le Province autonome di Trento e Bolzano sui criteri di individuazione e di aggiornamento dei Centri interregionali di riferimento delle malattie rare.
7. Taruscio D, Allegritti A, D'Agnolo G, et al. Centro Nazionale Malattie rare. *Notiziario dell'Istituto Superiore di Sanità* 14: 7/8, luglio/agosto 2001.
8. Taruscio D, Seyoum Ido M, Daina E, Schieppati A. Tackling the problem of rare diseases in public health: the Italian Approach. *Community Genet* (in press).
9. Bianchi F, Taruscio D. Registro Nazionale Malattie Rare. *Epidemiologia di 44 malformazioni congenite rare in Italia. Rapporti ISTISAN 02/36.*
10. Taruscio D, Paradisi S, Zamboni G, et al. Pancreatic acinar carcinoma shows a distinct pattern of chromosomal imbalances by comparative genomic hybridization. *Genes Chromosomes Cancer* 2000;28:294-9.
11. Taruscio D, Zoraqi GK, Falchi M, et al. The human per1 gene: genomic organization and promoter analysis of the first human orthologue of the *Drosophila* period gene. *Gene* 2000;253:161-70.
12. Mantovani A, Stazi AV, Taruscio D. Interazioni geni e ambiente: folati e malformazioni congenite. *Rapporti ISTISAN 02/26.*
13. Taruscio D, Mantovani A, Stazi AV. Birth defects and folates: summary of the Italian Workshop (December 2001). *Teratology* (in press).

Che cosa deve sapere il pediatra delle malattie rare

ALESSANDRO VENTURA, AMBRA GAGLIARDO, IRENE BERTI, FEDERICO MARCHETTI

Clinica Pediatrica, IRCCS "Burlo Garofolo", Università di Trieste

WHAT THE PAEDIATRICIANS MUST KNOW ABOUT RARE DISEASES (*Medico e Bambino* 2003;22:292-307)

Key words

Rare diseases, Inborn errors of metabolism, Gaucher disease, Biotinidase defect, Phenylketonuria, Osteogenesis imperfecta, Biphosphonates, Thyrosinemia, MPS 1H, Fructose intolerance, IPEX, Wiskott-Aldrich disease, Turner syndrome, FISH, Subtelomeric microdeletions, X-fragile disease

Summary

Rare diseases constitute a highly heterogeneous category of (mainly genetic) disorders. Even if the individual diseases are rare, due to their global incidence, rare diseases represent both an important cause of morbidity and mortality and a challenge for the health care system. Based on a series of exemplary cases, the Authors define the possible role of general paediatricians in the diagnosis, treatment and care of children with rare diseases, focusing on six points: 1. the need to be up-to-date on the diagnostic tools (for instance on the use of FISH in the diagnosis of mental retardation); 2. the need to be up-to-date on the therapeutic options: with drugs (as in the example of the biphosphonates in osteogenesis imperfecta or in that of the nitrotrifluoromethylbenzyl-NTBC in thyrosinemia), with hormones (as in the example of growth hormone in Turner syndrome), with surgery (as in the case of severe genetic craniostenosis), with enzymatic replacement (as in the case of Gaucher disease type I or Fabry disease), with bone marrow transplantation (as in the case of malignant osteopetrosis or in that of selected cases of MPS 1H); 3. the need to make a correct diagnosis, thus avoiding potentially serious consequences (as in the case of fructose intolerance); 4. the need for timely start of effective therapy (as in the case of some inborn errors of metabolism like biotinidase defect with lactic acidosis or in that of the congenital immunologic defect presenting as autoimmune disorders without infections-IPEX, Wiskott-Aldrich disease-, or in familial periodic fevers); 5. the need to give the right preventive advice (as in the case of maternal phenylketonuria for avoiding mental retardation and microcephalia in the newborn); 6. the need to assist the family and the child in any situation, even when "there is nothing to do".

Le malattie rare, che sono prevalentemente di natura genetica, sono sempre state un argomento più trattato (e in una certa misura anche più conosciuto) dal pediatra che dal medico dell'adulto. Si tratta di un insieme di malattie effettivamente rare o rarissime, se prese singolarmente (tanto da meritare di regola solo poche righe nei trattati di pediatria più prestigiosi), ma che nel loro insieme (più di 6000) costituiscono un problema di salute e di assistenza per una parte non piccola della popolazione. Si tratta spesso di malattie croniche, con elevata mortalità o impatto negativo sulla qualità di vita e in

termini di costi umani e assistenziali.

Sono molto diverse tra di loro, come diverse sono le implicazioni diagnostiche e assistenziali, ma di certo la loro diagnosi e la loro cura devono avere, per essere adeguate, il supporto di centri di riferimento dove siano presenti risorse e attitudini consolidate ad agire in maniera coordinata nelle situazioni più avanzate nella ricerca e nell'assistenza (diagnostica molecolare, elevata qualità e numerosità di casistica delle varie branche specialistiche, esperienza generale di tipo trapiantologico, capacità di interazione degli operatori ecc.).



Il problema delle malattie rare è oggi di grande attualità, principalmente per l'attenzione che hanno saputo suscitare le associazioni dei pazienti e per il potenziale diagnostico terapeutico straordinariamente aumentato rispetto al passato. Ma, come per altri avvenimenti in ambito sanitario, si ha la sensazione che le cose si siano effettivamente mosse quando politici, istituzioni ospedaliere e singoli operatori hanno intravisto, nell'occuparsi del problema, una grande occasione pubblicistica e di disponibilità di investimenti. Il pediatra (quello di famiglia come quello ospedaliero) si trova di fatto, ancora una volta, nella posizione di svolgere un ruolo importante, adeguando ai tempi le sue conoscenze e la sua consapevolezza, non lasciandosi sfuggire una malattia rara, magari suscettibile di cura o perlomeno occasione di un'azione preventiva attraverso il consiglio genetico, ma, soprattutto, sapendo cogliere i veri bisogni del bambino e della sua famiglia anche quando sembri che "non ci sia nulla da fare".

MA QUANTO SONO RARE?

Un esempio della relatività del concetto di malattia rara è dato dalle malattie congenite del metabolismo. Un recente studio multicentrico italiano (23 centri di riferimento, analisi retrospettiva dei casi diagnosticati dal 1985 al 1997¹) documenta una incidenza complessiva di queste malattie (ne sono state considerate circa 200, escludendo la fenilchetonuria, già da tempo oggetto di screening in tutta Italia) di 1:3707. L'incidenza media ha raggiunto negli ultimi cinque anni il valore di 1:2170

(un numero complessivo sovrapponibile a quello della fibrosi cistica o a quello dell'ipotiroidismo congenito o ancora a quello della celiachia con manifestazioni severe di malassorbimento), verosimilmente a causa della maggiore alerta e del migliorato potenziale diagnostico.

L'incidenza dei singoli gruppi di malattie (malattie lisosomiali, malattie del metabolismo dei carboidrati, acidemie organiche, acidosi lattiche primitive) è molto più bassa, e la singola malattia più frequente (malattia di Gaucher tipo I) appare rarissima (1:40.217) (Tabelle I e II). L'11% di tutti i casi registrati nello studio sono diventati già adulti (ma, considerata la brevità media del follow up, si può pensare che la quota dei sopravvissuti in età adulta sarà molto superiore). Questa aumentata aspettativa di vita pone oggi il problema dell'adeguamento culturale del medico dell'adulto, e, più in generale, delle risorse da investire in termini di assistenza familiare e sociale. E ancora, l'incidenza complessiva delle malattie diagnosticabili con screening neonatale risulta discretamente alta (1:6200) e alcune singole malattie, curabili se diagnosticate molto precocemente, sono effettivamente risultate significativamente più frequenti nelle regioni dove lo screening viene già eseguito (acidosi lattica con difetto di biotinidasi 1:20.000 vs 1:241.760; galattosemia 1:50.000 vs 1:132.000).

Non si può quindi negare che, nonostante l'assoluta rarità delle singole malattie, gli errori congeniti del metabolismo nel loro complesso appaiano meritevoli di essere al centro di programmi di prevenzione e cura e più in generale di investimenti culturali e sociali oltre

che sanitari, analogamente a quanto succede per le malattie croniche singolarmente più frequenti.

In questo articolo, consapevoli della assoluta incompletezza e superficialità della trattazione, cercheremo di richiamare l'attenzione del pediatra sulle malattie rare, sviluppando brevemente e in maniera assolutamente incompleta, sei punti. Per ognuno di questi discuteremo alcuni esempi concreti.

1. CONSAPEVOLEZZA DELLE POTENZIALITÀ DIAGNOSTICHE DISPONIBILI

Tra i tantissimi esempi possibili abbiamo scelto quello della diagnostica del ritardo mentale e della sua possibile correlazione con microdelezioni cromosomiche o con mutazioni conseguenti a un'anomala espansione di sequenze trinucleotidiche ("triplette") (come nel caso della ben nota sindrome dell'X-fragile).

Il ritardo mentale (considerato severo quando il QI risulta inferiore a 50, medio per QI compreso tra 50 e 70) interessa circa il 3% della popolazione. La diagnosi eziologica viene posta in non più del 30% dei casi, e tra questi prevalgono le cause genetiche (aberrazioni cromosomiche, mutazioni genetiche singole, sindromi note). Di notevole interesse appare il fatto che il ritardo mentale può far parte di sindromi dovute a microdelezioni cromosomiche. Si tratta di "perdite" di DNA che, per le loro piccole dimensioni (inferiori a 2-3 mb), non sono riconoscibili a un'analisi del cariotipo con le tecniche di bandeggio standard.

Queste condizioni possono essere diagnosticate con una tecnica di citogenetica molecolare come la Ibridazione In Situ Fluorescente (più nota con l'acronimo inglese di FISH, e già trattata su *Medico e Bambino*²). Si tratta di una tecnica che permette di localizzare e di analizzare la presenza di sequenze specifiche negli acidi nucleici. Il DNA del paziente viene messo a contatto con una "sonda" di DNA, la cui sequenza è complementare al segmento cromosomico che si vuole evidenziare, ed è resa riconoscibile attraverso una marcatura

INCIDENZA DEI SINGOLI GRUPPI DI MALATTIE

Malattie lisosomiali	1:8275
Metabolismo dei carboidrati	1:19.532
Acidemie organiche	1:21.422
Acidosi lattiche primitive	1:27.000

Studio italiano sugli errori congeniti del metabolismo, da voce bibliografica 1.

Tabella I

INCIDENZA DELLE SINGOLE MALATTIE

Gaucher tipo I	1:40.217
Gaucher tipo II	1:57.746
Metilmalonico aciduria	1:61.775
Difetto di OCT	1:69.906

Studio italiano sugli errori congeniti del metabolismo, da voce bibliografica 1.

Tabella II

CONDIZIONI ASSOCIATE A RITARDO MENTALE

Sindrome	Localizzazione della delezione	Soggetti con delezione	Fenotipo
Prader-Willi	15q11.13 (padre)	70%	Ipotonia del lattante, bassa statura, obesità, mani e piedi piccoli, ipogenitalismo, ritardo mentale
Angelman	15q11.13 (madre)	70%	Ipotonia, capelli chiari, episodi di riso incontrollabile, atassia, ipoplasia della parte media della faccia, prognatismo, convulsioni, grave ritardo mentale
Williams	7q11.23	90%	Faccia ovale con guance piene e labbra spesse ("elfo"), iride stellato, ipercalcemia, stenosi aortica sopravvalvolare, ritardo mentale con personalità "estroversa"
CHARGE (Di George/velocardiofaciale)	22q11.2	75%	Ipoplasia del timo e delle paratiroidi, ipoplasia delle orecchie e del condotto uditivo esterno, anomalie cardiache e dell'arco aortico, difetto dell'immunità T, palatoschisi
WAGR	11p13	75-100%	Tumore di Wilms, aniridia, ipoplasia genitale maschile, gonadoblastoma, ritardo mentale
Miller-Dieker	17p13.3	90%	Microencefalia, lissencefalia, pachigiria, fronte stretta, ipoplasia dei genitali, ritardo di crescita, convulsioni, grave ritardo mentale

Tabella III

fluorescente. Nella *Tabella III* sono indicate alcune condizioni associate a ritardo mentale, ma con fenotipo complesso, che possono essere riconosciute con questa metodica. Viene anche riportata la percentuale di casi in cui la microdelezione è rilevabile mediante FISH. Nelle *Figure 1 e 2* sono illustrate le microdelezioni cromosomiche in due casi di **sindrome di Prader-Willi/Angelman** e di **sindrome di Williams**.

In entrambi i casi il cromosoma con la microdelezione è quello in cui manca il segnale fluorescente che permette di riconoscere la sonda diagnostica².

Recentemente, è stata posta attenzione sul fatto che microdelezioni presenti nelle aree periferiche dei cromosomi (telomeri) possano essere causa di una parte non piccola dei casi di ritardo mentale rimasti indagnosticati³. I telomeri sono aree a ricchissima den-

sità genica e dal 1996 si dispone di sonde capaci di esplorare il set completo dei telomeri umani⁴. Uno studio mediante FISH ha potuto stabilire che, una volta escluse le sindromi riconoscibili, le microdelezioni subtelomeriche sono in causa nel 7,4% dei casi di ritardo mentale severo, essendo quindi seconde in frequenza solo alla sindrome di Down⁵.

La tentazione di proporre la ricerca mediante FISH delle microdelezioni subtelomeriche in tutti i casi di ritardo mentale va frenata in ragione del costo dell'esame (circa 400 euro per esame) e dell'impegno umano che questo richiede. Peraltro è stato recentemente dimostrato che alcuni elementi clinici e anamnestici, qualora associati al ritardo mentale, hanno un forte valore nel predire la presenza di una delezione subtelomerica (in particolare la familiarità per ritardo mentale e il ritardo di

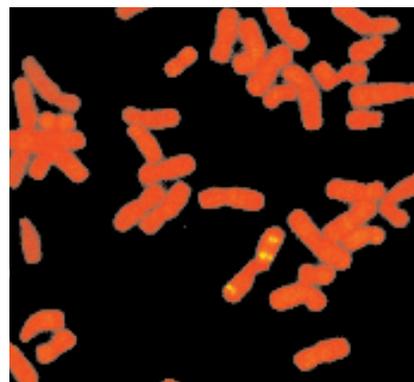


Figura 1. Microdelezione cromosomica in caso di sindrome di Prader-Willi/Angelman. Un solo cromatide della coppia presenta luminescenza.

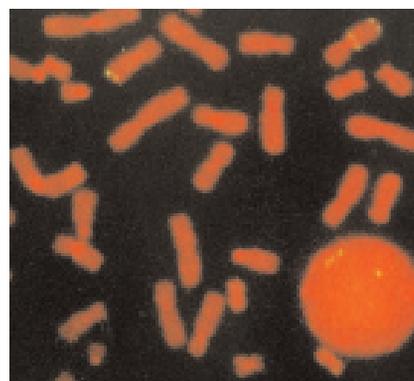


Figura 2. Microdelezione cromosomica in caso di sindrome di Williams. Un solo cromatide della coppia presenta luminescenza.

crescita intrauterino, ma anche la presenza di dimorfismi facciali, di criptorchidismo, di bassa o alta statura, di cardiopatie congenite e di anomalie dell'estremità degli arti). Dando un punteggio a ogni fattore, è stato così possibile costruire uno score per la valutazione del rischio di delezione subtelomerica, e stabilire che la ricerca mediante FISH delle microdelezioni subtelomeriche è indicata per tutti i casi con punteggio superiore a 3, comportamento che farebbe risparmiare almeno il 20% di esami inutili (*Tabella IV; Figura 3*)⁶.

La diagnosi esatta di microdelezione, pur non aprendo la strada alla terapia radicale della malattia, potrà servire, almeno nei casi di sindromi note, alla migliore definizione prognostica e del programma di cure di cui il bambino comunque avrà bisogno. In ogni caso permetterà un consiglio genetico più preciso.

Fattore considerato	Punteggio
Familiarità per ritardo mentale	
Compatibile con ereditarietà mendeliana	1
Incompatibile con ereditarietà mendeliana	2
Ritardo di crescita prenatale	2
Anomalie di crescita post-natale	max 2
Microcefalia (1), bassa statura (1), macrocefalia (1), alta statura (1)	
Almeno 2 dimorfismi facciali	2
(in particolare ipertelorismo, anomalie di orecchie e naso)	
Altre anomalie	max 2
Delle mani (1), genitali (1), cardiopatie congenite (1)	

Tabella IV. Fattori anamnestici e clinici da prendere in considerazione, e punteggio relativo, utili per valutare il rischio di microdelezione subtelometica in caso di ritardo mentale da causa non chiara. Un punteggio uguale o superiore a 3 giustifica l'indagine.

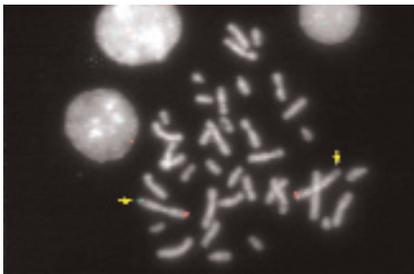


Figura 3. Microdelezione subtelomerica (vedi frecce) (1p36.3) in un bambino con ritardo mentale e score di rischio = 3 (cardiopatía 1, dimorfismo facciale 2). (Cortesia della dott.ssa Vanna Pecile, Servizio di Citogenetica, IRCCS "Burlo Garofolo", Trieste).

Poiché i meccanismi che portano a una microdelezione possono essere diversi, il consiglio preventivo sarà diverso da caso a caso, e dovrà basarsi anche sull'analisi del DNA dei genitori. Va tenuto presente che, una volta identificata la microdelezione, sarà comunque possibile la diagnosi prenatale in caso di successiva gravidanza.

Di particolare interesse nell'ambito del ritardo mentale è la **sindrome dell'X fragile**. Questa condizione è presente in circa 1 su 4000 nati, ed è la causa più frequente di ritardo mentale ereditario. I geni in causa vengono indicati con la sigla FMR1 e FMR2 (*Fragile Mental Retardation 1 e 2*), e sono localizzati sul cromosoma X (rispettivamente nella banda Xp27.3 e Xp28). Si tratta del modello più classico di mutazione correlata a una eccessiva espansione di sequenze trinucleotidiche (tri-

plette CGG nel caso dell'X fragile). Nel soggetto normale il numero di copie della sequenza CGG varia tra 6 e 54, i maschi trasmettitori hanno un numero di copie tra 52 e 200, e i soggetti malati superiore a 200. L'espansione delle triplette (con il conseguente passaggio dalla premutazione alla mutazione) avviene soltanto durante la meiosi femminile, con probabilità tanto maggiore quanto più alto è il numero delle triplette in partenza.

Un ritardo mentale grave, con facies caratteristica (allungata, grandi orecchie a impianto basso), macrorchia e disturbi del comportamento di tipo autistico, è presente in tutti i maschi con mutazione completa (*Figura 4*). Un ritardo mentale di grado variabile si rileva anche nel 50% delle femmine con mutazione completa. Tecniche di genetica molecolare permettono oggi di porre una diagnosi precisa e di identificare i soggetti con premutazione e quindi le gravidanze a rischio.

Le stesse tecniche permettono la diagnosi e l'identificazione dei soggetti "premutati" (così come la diagnosi prenatale), e sono di fatto strumenti indispensabili per prevenire la nascita di nuovi casi. Il problema merita quindi di essere ben conosciuto e tenuto presente dai pediatri.

Un recente studio, svolto su bambini con ritardo mentale che frequentavano una scuola speciale, ci conferma l'importanza di questo richiamo. In questo gruppo di bambini, la diagnosi di sin-



Figura 4. Tipico aspetto (facies allungata, grandi orecchie a impianto basso) di un ragazzo con ritardo mentale associato a sindrome dell'X fragile.

drome dell'X fragile (mutazione del gene FMR1 o FMR2) è stata infatti documentata nel 3,6% dei casi. La percentuale saliva al 9% facendo riferimento ai casi con storia familiare di ritardo mentale. La maggior parte dei casi, al momento della diagnosi, aveva già un fratello più giovane, nato senza che alle famiglie fosse stato dato alcun tipo di consiglio genetico⁷.

2. CONSAPEVOLEZZA DELLA POSSIBILITÀ DI CURA

Lo sviluppo delle conoscenze, in particolare nel campo della medicina molecolare, ha di fatto permesso di allungare la lista delle malattie rare suscettibili di cure mediche. Le strategie terapeutiche sono diverse da condizione a condizione, e alcuni esempi sono sintetizzati nella *Tabella V*.

Alcune possibilità di cure farmacologiche meritano di essere sottolineate, come la terapia con bifosfonati nell'**osteogenesi imperfetta**. Questa condizione è dovuta a un difetto congenito della sintesi di collagene, e si manifesta con fenotipi di diversa gravità. L'osteopenia, la facilità alle fratture, il dolore osseo (spesso suggerito dall'intensa sudorazione) possono portare a ipomobilità e a discreta compromissione della vita anche nelle forme di media gravità (tipo I e IV), e sono notevolmente più gravi, con precoce comparsa di deformità e arresto della crescita nella forma

ESEMPI DI INTERVENTI TERAPEUTICI MERITEVOLI DI ESSERE UTILIZZATI IN ALCUNE MALATTIE RARE

- ❑ Farmaci (bifosfonati nell'osteogenesi imperfetta, penicillamina nella malattia di Wilson, profilassi con penicillina nell'anemia falciforme, NTBC nella tirosinemia di tipo I, biotina nell'acidosi lattica da difetto di biotinidasi)
- ❑ Diete (eliminazione del monosaccaride o dell'aminoacido nelle specifiche intolleranze, enterale continua e/o maizena nella glicogenosi di tipo I e III)
- ❑ Ormoni (GH nella sindrome di Turner)
- ❑ Chirurgia tempestiva (craniostenosi gravi)
- ❑ Terapia sostitutiva enzimatica (Gaucher, Pompe, Fabry, Nieman-Pick B)
- ❑ Terapia con inibitori enzimatici (Gaucher, Fabry)
- ❑ TMO (Hurler, osteopetrosi, immunodeficienze primitive, FFM, falcemia, difetti congeniti dell'immunità)
- ❑ Infusione da epatociti (glicogenosi epatica)
- ❑ Terapia genica (ancora non applicabile)

Tabella V

grave (tipo III). Le terapie finora sperimentate (ormone della crescita, calcitonina, vitamina D) non si sono dimostrate di alcuna utilità. Più di recente sono stati sperimentati i bifosfonati, farmaci che agiscono inibendo l'attività osteoclastica e, più in generale, il turnover osseo. L'efficacia di questa terapia nell'incrementare la densità ossea, nel ridurre il dolore e il numero delle fratture, nel migliorare la capacità di movimento dei bambini e giovani adolescenti con osteogenesi imperfetta, è stata di recente documentata su ampia casistica⁸, ed era stata anticipata da altre esperienze, tra cui quella del gruppo operante presso il nostro Istituto⁹ (Figura 5).

Un approccio farmacologico efficace esiste oggi anche per la **tirosinemia**, una rara malattia del metabolismo della tirosina (difetto di fumarilacetato idrolasi) con accumulo di metaboliti quali il fumarilacetato, maleilacetato e dei loro derivati succinil-acetato e succinil-acetone che, misurati nelle urine, permettono la diagnosi. La malattia comporta epatopatia severa e precoce a evoluzione cirrogena, sindrome di Fanconi da tubulopatia e polineuropatia. La dieta povera di fenilalanina e tirosina è in grado soltanto di rallentare l'evoluzione, mentre la terapia farmacologica con nitrotrifluoromethylbenzoil - NTBC, un inibitore enzimatico del primo enzima che interviene nel metabolismo della tirosina e capace quindi di interrompere

l'accumulo di metaboliti tossici, permette, in aggiunta alla dieta, il controllo completo della malattia.

Ricco di implicazioni pratiche e meritevole pertanto di una sottolineatura particolare è anche il problema della terapia ormonale (GH, prima ancora degli estrogeni) nella **sindrome di Turner**. Questa ben nota anomalia cromosomica (monosomia X) ha frequenza relativamente elevata (1:2500 delle neonate femmine), e a tutt'oggi viene misconosciuta nella gran parte dei casi fi-

no all'età adulta o adolescenziale, quando si fa evidente l'amenorrea. Questo fatto condiziona negativamente la possibilità di trattamento della bassa statura, che è uno dei tratti più rilevanti della malattia¹⁰. La statura media attesa per le ragazze con sindrome di Turner è infatti di 143 cm, mentre raggiunge i 155 cm se dai primi anni di vita viene attuata la terapia con GH. Questo tipo di intervento non modifica quello con ormoni sessuali che va iniziato attorno ai 10-11 anni¹¹. Il problema del mancato riconoscimento della sindrome di Turner da parte dei pediatri ha indotto a definire una larga serie di situazioni di fronte alle quali è raccomandabile l'analisi cromosomica¹² (Tabella VI).

Un intervento chirurgico tempestivo e precoce (craniotomia) in sede specialistica deve essere fatto e risulta efficace nelle forme genetiche estreme di **craniosinostosi** (Crouzon, anche Apert, Pfeiffer). Nel drammatico caso (di cui la Figura 6 riproduce l'immagine del cranio in TAC spirale), la possibilità di intervento fu negata alla nascita: il bambino sviluppò idrocefalo, ptosi, severa ipoplasia del maxillo-facciale, cuore polmonare per crisi ipossiemiche subentranti, e morì all'età di 4 anni durante una di queste, proprio quando, giunto alla nostra osservazione, era stato

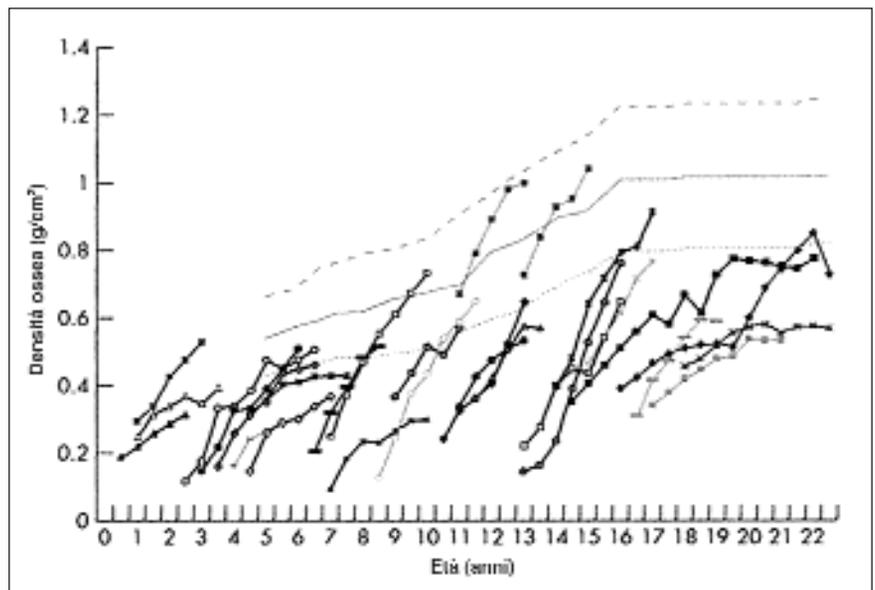


Figura 5. Progressivo incremento della densità ossea (DXA L1-L4) in 28 bambini e giovani adolescenti affetti da osteogenesi imperfetta durante il periodo di trattamento con dosi mensili di pamidronate per via endovenosa (da voce bibliografica 8, modificata).

SOSPETTO DI SINDROME DI TURNER

Bambina <5 centile
Pterigio
Coartazione aortica
Pubertà senza spurt (mosaicismo)

oppure

2 o più delle seguenti condizioni:

Displasia ungueale
Palato ogivale
IV metacarpo corto
Cubito valgo
Aorta bicuspidale
Malformazioni renali
Otitis ricorrenti (conseguenza di anomalie del palato e dello scheletro facciale).

Tabella VI. Situazioni in cui è opportuno eseguire un'analisi cromosomica per sospetto di sindrome di Turner. A quelle ufficialmente raccomandate dall'Accademia di Pediatria inglese, abbiamo aggiunto la comparsa dello sviluppo puberale senza scatto di crescita. Questa condizione infatti può essere sottesa da un mosaicismo (X/0, X/X).

proposto in extremis un programma neurochirurgico di rimodellamento del cranio e del massiccio facciale.

Uno degli aspetti più clamorosi nella terapia delle malattie rare è quello della terapia enzimatica sostitutiva. L'esempio classico è quello della **malattia di Gaucher di tipo I**. La malattia è dovuta al difetto di glucocerebrosidasi lisosomiale con conseguente accumulo di cerebrosidi (glucosilceramide), ed è caratterizzata, sul piano clinico, da epatosplenomegalia, piastrinopenia, anemia, insufficienza midollare e displasia

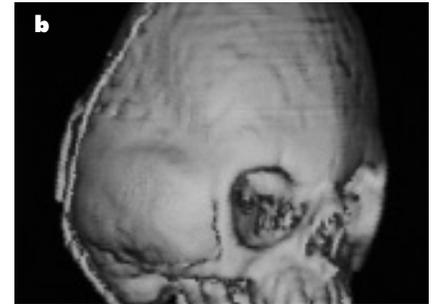


Figura 6. Marcata ptosi (a), turricefalia e ipoplasia del mascellare in bambino con craniosinostosi completa tipo Crouzon, giunto alla nostra osservazione a 4 anni. La possibilità di una correzione chirurgica era stata impropriamente negata in epoca neonatale.

ossea. Per questa malattia si adotta da alcuni anni una terapia basata sulla ripetuta infusione dell'enzima (di derivazione placentare o ricombinante), opsonizzato in maniera tale da essere rapidamente captato dai macrofagi sede dell'accumulo. L'efficacia di questa terapia (peraltro molto costosa) è stata documentata da un mastodontico studio collaborativo su 1028 casi trattati e iscritti al registro della malattia di Gaucher¹³. La terapia si è confermata efficace nel miglioramento dell'anemia e della trombocitopenia e nella riduzione della visceromegalia e del dolore osseo (Tabella VII).

L'esperienza del Centro per le Malattie Congenite del Metabolismo del nostro Istituto è assolutamente sovrapponibile¹⁴. La terapia enzimatica sostitutiva è oggi in via di avanzata sperimentazione anche per altre malattie da accumulo, come la **malattia di Fabry** (alfa-galattosidasi) ed è in via di iniziale sperimentazione per altre, come la **gli-cogenosi di tipo II** (Pompe) (alfa-gli-

cosidasi) e **malattia di Niemann-Pick tipo II** (sfingomielinasi).

Grande impulso alla cura di alcune malattie rare ha dato lo sviluppo delle tecniche di trapianto di midollo osseo (TMO), intervento terapeutico che trova applicazione anche al di fuori delle malattie oncematologiche e principalmente nel campo delle malattie metaboliche e autoimmuni.

Il trapianto di midollo osseo, precocemente utilizzato, è risultato efficace nella **mu-copolisaccaridosi di tipo I** (nota come malattia di Hurler o MPS 1H), malattia lisosomiale dovuta a difetto di alfa-L-ialuronidasi e conseguente accumulo di glicosaminoglicano (GAG). La malattia comporta un rapido deterioramento mentale, epatosplenomegalia, insufficienza cardiaca e deformità scheletriche. Di queste ultime, la più significativa è la displasia del dente dell'epistrofeo, con conseguente sublussazione C1-C2 e restringimento del canale vertebrale (Figura 7).

Il TMO si è dimostrato efficace, se

RISPOSTA ALLA TERAPIA ENZIMATICA SOSTITUTIVA DOPO 2-5 ANNI IN PAZIENTI CON MALATTIA DI GAUCHER TIPO I

	Dopo 2 anni di cura	Dopo 3 anni	Dopo 4 anni	Dopo 5 anni
Hb (aumento in g/dl)	2.5	2.6	2.7	3
Piastrine (% di aumento)	74 (197 se splenectomizzati)	80 (236)	82 (219)	104 (316)
Volume epatico (% di riduzione)	29	36	38	41
Volume della milza (% di riduzione)	49	54	57	56

Da: voce bibliografica 13, modificata.

Tabella VII

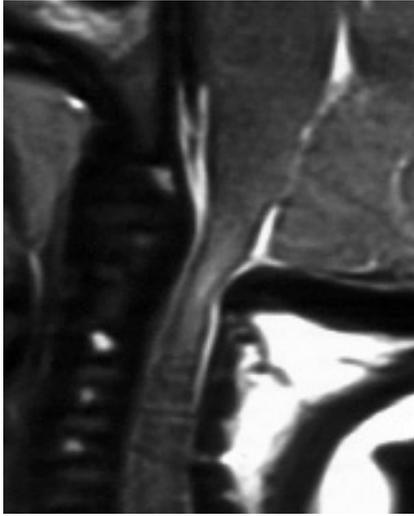


Figura 7. TAC del rachide cervicale in soggetto con MPS 1H. La displasia del dente dell'epistrofeo e l'accumulo di GAG nella dura e nei legamenti paraspinali producono un marcato restringimento del canale midollare (da voce bibliografica 16, modificata).

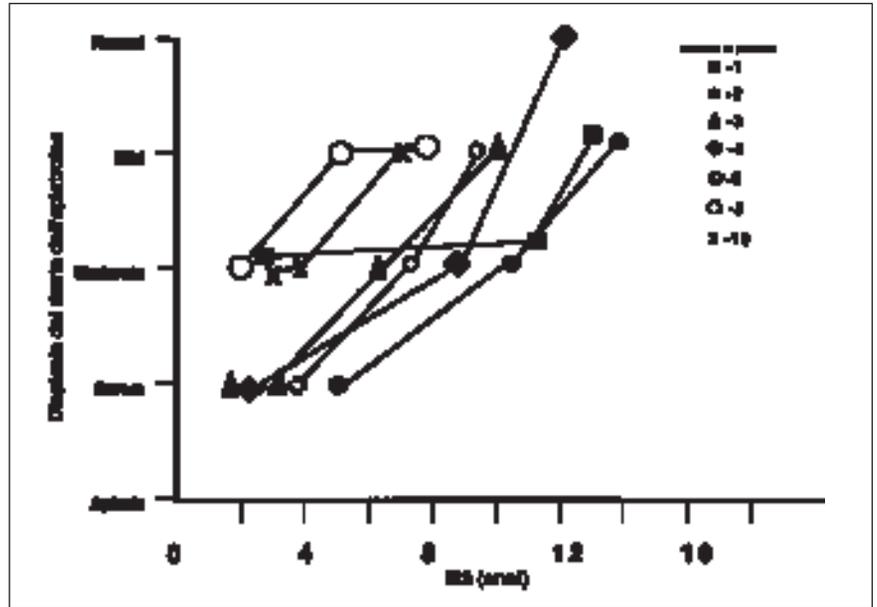


Figura 8. Miglioramento della displasia del dente dell'epistrofeo negli anni in bambini con MPS 1H dopo trapianto di midollo osseo (da voce bibliografica 16, modificata).

eseguito molto precocemente, nell'arrestare l'evoluzione della malattia¹⁵ e anche nel migliorare la displasia del dente dell'epistrofeo¹⁶ (Figura 8). Rimane vero peraltro che le cose non sono sempre facili, poiché in molti casi di MPS 1H vi sono difficoltà di attecchimento del trapianto. In questi casi un secondo TMO sembra una strada percorribile¹⁷.

Il TMO (eseguito nei primi mesi di vita) è anche la terapia risolutiva dell'osteopetrosi maligna infantile, condizione autosomica recessiva dovuta a un difetto di attività degli osteoclasti (cellule della famiglia dei macrofagi) e conseguente ridotto o assente riassorbimento osseo (Figura 9). Se non trattata, la malattia porta rapidamente a cecità (restringimento dei forami ottici), insufficienza midollare ed epatosplenomegalia con eritropoiesi compensatoria ed è fatale in pochi anni¹⁸.

Altre modalità di cura, che apparivano fantascientifiche solo fino a pochi anni fa, sembrano oggi una prospettiva reale come, ad esempio, la trasfusione di epatociti nella glicogenosi epatica¹⁹.

I grandi investimenti umani e finanziari che da molti anni ormai si concentrano sulla terapia genica delle malattie monogeniche non hanno prodotto fino ad ora risultati concreti trasferibili nella

pratica clinica, e questo tipo di terapia, su cui di fatto ancora si deve puntare, resta ancora un miraggio.

3. RICONOSCERE PER NON FARE DANNO ("ATTIVO")

Un solo esempio, derivato da una esperienza vissuta di chi scrive: non perdere l'occasione di riconoscere tempestivamente una **intolleranza al fruttosio**. La malattia (dovuta a un difetto dell'enzima fruttosio 1-aldolasi) comporta la comparsa di sintomi dopo assunzione di fruttosio o di saccarosio. La sintomatologia può essere acuta (vomito, letargia, irritabilità, convulsioni, ittero, citolisi epatica, ipoglicemia) ma, nel caso l'assunzione di saccarosio sia autolimitata, la malattia può evolvere attraverso una epatopatia cronica (steatosi, cirrosi) e un severo ritardo di crescita. Alcuni bambini muoiono a causa di una sindrome epatitica acuta di cui non viene riconosciuta la causa (pensare sempre, come regola, anche all'intolleranza al fruttosio di fronte a un'epatite acuta severa), o possono venire maltrattati e confusi con una intolleranza di tipo anafilattico alle latteproteine a causa del vomito e delle modificazioni dello stato di coscienza do-

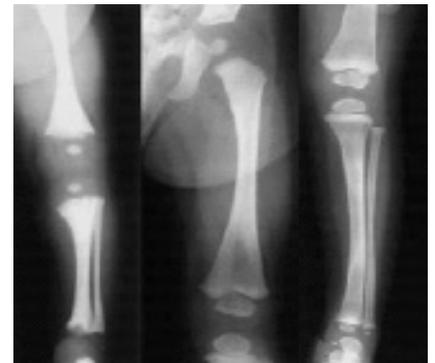


Figura 9. Riduzione della sclerosi ossea in bambino con osteopetrosi dopo trapianto di midollo osseo.

po assunzione di latte zuccherato. Era stato così in un caso di nostra osservazione. La bambina, affetta da intolleranza al fruttosio, non assumeva latte dal primo anno di vita (apparente anafilassi da latte vaccino) mentre veniva costretta (dalla mamma e dal pediatra!), contro il suo desiderio, ad assumere piccole quantità di zucchero («senza il quale non si può vivere!»). C'era un grave rallentamento della crescita staturale e alcuni elementi anamnestici e comportamentali (per esempio evitava di mangiare la polpa dei frutti grattando solo la buccia con i denti; Figura 10) erano fortemente suggestivi della malattia.



Figura 10. Elisa, 12 anni. L'allergia al latte e... la mela avvelenata. Tipico modo di mangiare la mela (solo la buccia, grattata con i denti) in una bambina di 12 anni con intolleranza al fruttosio.

La madre l'aveva portata alla nostra osservazione per sapere se era ancora allergica al latte.

Questa diagnosi era stata posta a 4 mesi, quando Elisa aveva assunto un biberon di latte vaccino zuccherato e aveva presentato vomito a getto, tremore, sudorazione e collasso. Nuovi episodi di questo tipo si erano verificati all'assunzione di farine lattee e di farmaci in sciroppo («Che sia allergica anche a tutte le medicine?»). Da notare che i test cutanei erano sempre stati negativi, che la bambina mostrava un rifiuto assoluto verso lo zucchero, che a 14 mesi c'era stato un episodio definito di convulsioni febbrili in cui era stata dosata una glicemia di 20 mg%.

4. RICONOSCERE PER CURARE IN TEMPO

È questo il punto su cui ci si potrebbe soffermare di più, e ancora una volta saremo assolutamente parziali e procederemo per sottolineature aneddotiche.

Un esempio tipico di malattia che non bisogna lasciarsi sfuggire perché suscettibile di cure risolutive, se tempestivamente riconosciuta, è l'**acidosi lattica con difetto di biotinidasi**. Abbiamo già visto nella premessa sulle malattie metaboliche come questo difetto possa essere meritevole di screening. La terapia si basa sulla somministrazione di elevate dosi di biotina. La malattia, che se non trattata, porta a un severo deterioramento neurologico fino alla morte in tempi variabili; si accompagna da subito a cute secca (può essere presente anche un rash) e a polipnea (secondaria all'acidosi severa), e può essere confusa, come in un caso che arrivò alla nostra osservazione mol-

ti anni fa, con una dermatite atopica accompagnata da asma. La terapia con biotina fu, nel nostro caso, prontamente efficace. La diagnosi di difetto di biotinidasi fu posta, alla nascita, anche al fratellino nato dopo un paio d'anni che, trattato da subito con la biotina, non ha mai sviluppato i sintomi della malattia.

Alcune malattie rare possono presentarsi acutamente come emergenza, come nel caso della **sindrome di Reye**, sia essa "primitiva" o conseguenza di un difetto di trasporto-ossidazione degli acidi grassi o del ciclo dell'urea. Gli ultimi due casi di nostra osservazione (rispettivamente di 1 e 7 mesi) hanno avuto presentazione clinica molto simile (progressione rapida, in poche ore, da una sindrome di tipo gastroenteritico banale - qualche vomitino - alla sonnolenza fino al coma), con grave acidosi, ipoglicemia, iperammoniemia, aumento delle transaminasi e delle CPK di 50-100 volte rispetto alla norma, grave difetto della coagulazione (INR 2.5-3.2). In uno dei due casi c'e-

ra stato anche, poche ore dopo l'ingresso, un episodio di aritmia severa (tachicardia parossistica giunzionale) che ha risposto alla terapia con ATP e che aveva fatto pensare a un difetto di palmitoil-carnitin-transferasi (PCT), poi non confermato. In questi casi, il trattamento va fatto tenendo conto di tutte le possibilità diagnostiche oltre che delle esigenze metaboliche, uguale in tutti i casi: infusione di soluzione glucosata iperconcentrata (15-20%) per sopperire alle necessità metaboliche e per evitare la proteinolisi, che potrebbe essere deleteria nel caso di una aciduria organica; sospensione dell'apporto proteico (per la stessa ragione); correzione del difetto coagulativo, eventualmente presente, con plasma fresco e, dopo aver eseguito prelievi di sangue e urina, terapia vitaminica (tiamina, biotina) e con carnitina, nell'ipotesi che alla base della malattia vi sia un difetto metabolico correggibile con questi farmaci.

Tutti e due i bambini sono sopravvissuti e stanno bene a distanza di 4 mesi/1 anno rispettivamente.

Una condizione che può essere considerata rara solo dalle nostre parti, mentre è molto frequente nelle popolazioni africane, è l'**anemia falciforme**. Si tratta di un'anemia emolitica cronica dovuta alla presenza di emoglobina anomala (HbS).

Questa emoglobina causa, in particolare in condizioni di stress e ipossia, la deformazione a falce delle emazie, e quindi la loro rottura. Il fenomeno della falcizzazione produce anche microembolie e infarti in diversi tessuti, e la malattia, nei casi omozigoti in cui l'HbS supera il 50% di tutta l'emoglobina, provoca mortalità precoce, dopo aver prodotto una serie di manifestazioni tipiche. Le prima tra queste in ordine di tempo è la cosiddetta sindrome mani-piedi, dovuta a microembolie con necrosi ischemica delle piccole ossa e tumefazione simmetrica dolorosa di mani e piedi. Successivamente i pazienti vanno incontro a infarti splenici (con ipersplenismo e rischio di sepsi da capsulati), sindrome acuta toracica (da infarimento dei capillari polmonari), a infarti cerebrali e renali e miocarditi. La terapia risolutiva è costituita soltanto dal trapianto di midollo osseo, ma recenti

segnalazioni indicano nell'idrossiuracile una terapia farmacologica possibilmente efficace nel ridurre le crisi di falcizzazione e a rallentare l'evoluzione della malattia²⁰. La diagnosi è importante, anche perché permetterà di attuare un programma di profilassi delle infezioni da batteri invasivi (vaccinazioni, profilassi penicillinica) e a provvedere a una rapida idratazione durante le acuzie.

Il problema comincia ad avere un certo peso anche in Italia, principalmente a causa dell'immigrazione di popolazioni africane. Nelle regioni meridionali italiane, e anche tra gli albanesi (vedi il caso riportato nella *Figura 11*), è relativamente frequente una condizione di doppia eterozigosi beta-talassemia/falcemia che può associarsi a quadri clinici di gravità intermedia.

Una malattia che vale la pena di tenere a mente, perché si aprono ora prospettive di cura efficace (terapia enzimatica sostitutiva)²¹ e perché (almeno nelle forme tardive e nei casi meno gravi) può nascondersi dietro un quadro aspecifico di ipertransaminasemia senza segni clinici evidenti (in genere però c'è l'ipotonia muscolare)²², è la **glicogenosi di tipo II o malattia di Pompe**. La malattia è dovuta a difetto della alfa-glicosidasi lisosomiale, ha incidenza complessiva di 1:40.000, e ha almeno tre fenotipi (uno gravissimo che porta a morte precocemente per insufficienza respiratoria e scompenso cardiaco precoce; un secondo, comunque grave, ma a esordio più lento alla fine del primo anno di vita; un terzo, a lentissima evoluzione, che può essere riscontrato in età adulta in pazienti ancora asintomatici), ben rappresentati dalla ipersintetica storia dei tre casi riportati in *Tabella VIII*, che fanno parte della nostra esperienza personale.

La terapia enzimatica sostitutiva è ora entrata nella fase sperimentale, ma può essere eseguita solo nei centri che sono stati accreditati e partecipano alla sperimentazione. La dieta iperproteica che viene usualmente prescritta nel tentativo di ridurre il catabolismo muscolare, pur avendo una parziale efficacia nel rallentare l'evolutive della malattia, non è in grado di modificarne la prognosi.

Un gruppo di malattie, suscettibili di

terapia principalmente attraverso il TMO e che possono sfuggire a una diagnosi tempestiva, sono rappresentate da alcuni difetti congeniti dell'immunità.

A questo proposito appare particolarmente interessante una malattia di recente definizione che risponde all'acronimo di **IPEX** (*Immune Dysregulation*).

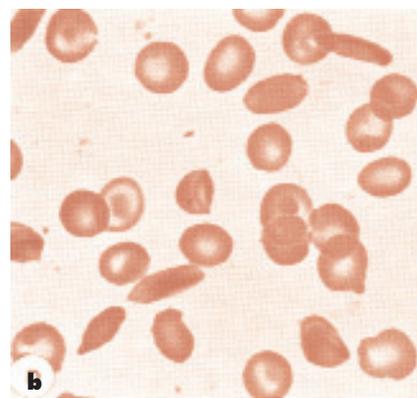


Figura 11. Esiti di "dattilite" acuta (a) e tipico striscio di sangue periferico con presenza di eritrociti a falce (b) in bambino con anemia falciforme (doppia eterozigosi HbS/beta-talassemia). Il bambino era venuto a nostra osservazione all'età di tredici mesi con il sospetto di artrite reumatoide (tumefazione molto dolente di mani e piedi) e la modesta anemia (Hb 8g%) che era stata riscontrata in precedenza era stata attribuita ad un trait talassemico di cui la madre sapeva di essere portatrice. La tipicità del quadro clinico fece porre il sospetto, confermato dall'elettroforesi dell'Hb (HbS 55%, HbA2 9%, HbF 10%, HbA 26%) e dal test di falcizzazione (aggiunta di metabisolfito e visione diretta della falcizzazione al microscopio ottico).

TRE STORIE DI GLICOGENOSI DI TIPO II

A. 3 mesi

Ipotomia severa (CPK 3200 U/l)
Scompenso cardiaco/epatomegalia
Decesso a 7 mesi

G. 7 mesi

ipotonia, ptosi, "bocca aperta"
Difficoltà di alimentazione
AST 896 U/l, ALT 558 U/l, LDH 1285 U/l, CPK 1741 U/l
Segni ecocardiografici di miocardiopatia
Decesso nel terzo anno di vita

F. 16 anni

Movimenti goffi/lieve affaticabilità
Ipotrofia muscolare (anoressia nervosa?)
Cuore indenne
AST 129 U/l, ALT 160 U/l, CPK 593 U/l
Ancora "stabile" dopo 5 anni

Tabella VIII

tion Polyendocrinopathy, Enteropathy, X linked)²³. Si tratta di un difetto di linfociti "regolatori" della risposta immune, caratterizzato sul piano clinico dalla comparsa precoce e a cascata di malattie autoimmuni severe (eritrodermia psoriasica, tiroidite, diabete insulino-dipendente, enteropatia autoimmune ecc.), senza una particolare frequenza di infezioni. La malattia è di regola mortale nei primi anni, probabilmente anche in funzione della grave malnutrizione secondaria all'enteropatia. Della malattia esiste un modello animale (*scurphy mice*), e si conosce il gene mutato (FOXP3), per cui è possibile una diagnosi precisa. Un caso di nostra osservazione (il "mitico" Lorenzo) ha presentato in successione eritrodermia desquamativa con eosinofilia, enteropatia autoimmune, alopecia universale, diabete insulino-dipendente, pneumopatia interstiziale, anemia emolitica autoimmune. Lorenzo ha ora 10 anni e "controlla" la sua malattia con il tacrolimo e basse dosi di corticosteroidi. Un'appropriate nutrizione parenterale e una terapia immunosoppressiva aggressiva nei primi anni di vita sono stati probabilmente la chiave di volta della sua sopravvivenza. Dato l'avanzamento della sua pneumopatia, il TMO non sembra ora praticabile, nel caso di Lorenzo, e non fu praticato all'inizio della sua storia

in ragione della non comprensione della sua malattia e della non conoscenza del difetto che ne è alla base.

Un modello in qualche modo simile di difetto congenito dell'immunità, che riguarda principalmente i meccanismi della regolazione della tolleranza, è la **sindrome poliendocrina autoimmune** associata a distrofia ectodermica e candidosi mucocutanea (APECED), correlata a mutazione del gene AIRE1 sul cromosoma 21. Questo gene codifica per una proteina che controlla la delezione delle cellule T autoreattive. Le manifestazioni tipiche sono l'ipoparatiroidismo e l'iposurrenalismo autoimmune, associate appunto alla candidosi. Del quadro della malattia può far parte anche l'epatite autoimmune (marcata da autoanticorpi LKM con specificità CYP1A2), che può essere anche la prima delle manifestazioni.

Un terzo modello di difetto congenito dell'immunità che può presentarsi, almeno inizialmente, con quadri clinici diversi dall'infezione e caratterizzati da fenomeni autoimmuni meritevoli quindi di terapia immunosoppressiva piuttosto che antinfettiva, è la **malattia di Wiskott-Aldrich**. Nella maggior parte dei casi è presente dalla nascita piastrinopenia severa, con piastrine piccole (inferiori a 8 fentolitri di volume), non responsiva al trattamento corticosteroidico o alle gammaglobuline. In tre casi successivi di nostra osservazione negli ultimi quattro anni, è comparso nelle prime settimane di vita un quadro di colite indeterminata (con caratteristiche intermedie tra il morbo di Crohn e la rettocolite ulcerosa) che, in attesa del trapianto di midollo osseo (sempre indicato), è stato trattato con terapia immunosoppressiva (corticosteroidi) (Figura 12).

Tra i difetti congeniti del metabolismo noti da più lungo tempo e suscettibili di terapia radicale (TMO) o di terapia di supporto efficace nella prevenzione delle infezioni (co-trimoxazolo, interferon-gamma) vogliamo ricordare la **malattia granulomatosa cronica** (CGD), caratterizzata da un difetto di attività battericida intracellulare dei microrganismi catalasi positivi (per es. stafilococco, *Serratia*, *Aspergillus*, *Candida*). La malattia è caratterizzata dal

succedersi delle infezioni che assumono caratteristiche istologiche di ascessi e granulomi non caseosi e che finiscono per creare un danno permanente ai parenchimi. Esistono una forma X-associata (la più frequente e la più severa) e una autosomica recessiva. La diagnosi viene confermata dai test che documentano l'incapacità di produrre anione superossido dopo stimolo alla fagocitosi da parte dei polimorfonucleati. Le manifestazioni cliniche possono apparire a diverse età. Alcune sono piuttosto tipiche e peculiari e devono sempre costituire un campanello d'allarme, indicando l'esecuzione dei test diagnostici specifici²¹. Una di queste (elencate in Tabella IX) è l'ascesso epatico isolato (Figura 13).

Alcune malattie rare, su base genetica, si possono nascondere dietro un sintomo comune come la febbre. Si tratta in questi casi di **febri periodiche**, sottese a diversi difetti genetici e che si differenziano anche per la differente durata dei singoli episodi (Figura 14)²⁵.

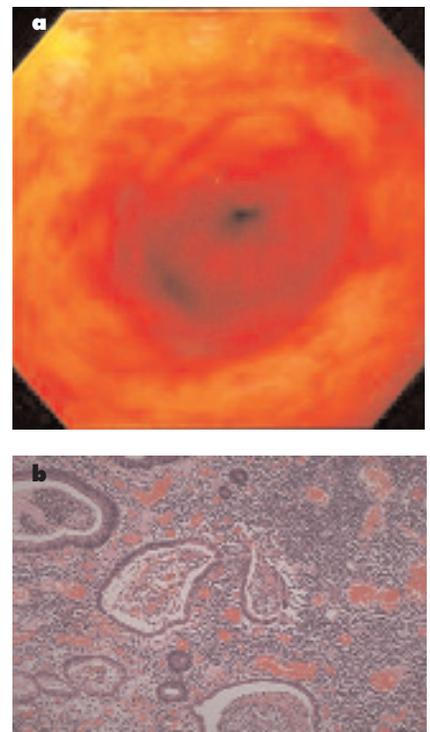


Figura 12. Quadro endoscopico di colite severa (a) con istologia suggestiva per RCU (ascessi criptici) (b) in un lattante con malattia di Wiskott-Aldrich.

"CAMPANELLI DI ALLARME" CHE DEVONO FAR PENSARE A UNA CGD

Infezione da *Aspergillus* sp. a qualsiasi età
 Infezione da *Serratia marcescens* a qualsiasi età
 Polmonite neonatale (soprattutto da *Aspergillus*)
 Osteomielite metatarsale
 Linfadenite da stafilococco nel lattante
 Ascesso epatico
 Colite granulomatosa (con o senza infezione da patogeno intestinale)
 Ostruzione delle vie aeree e/o digestive e/o urinarie da flogosi granulomatosa

Tabella IX

Anche in questo caso il riconoscimento della malattia e la definizione precisa della diagnosi attraverso specifici esami di laboratorio e analisi genetica, sono di fatto utili al paziente o per definire un piano terapeutico (come nel caso della febbre mediterranea in cui va somministrata la colchicina per prevenire l'amiloidosi e nella febbre TRAPS in cui è provata l'efficacia della somministrazione del recettore solubile del TNF -Enbrel- difettivo nella sindrome) o quantomeno per la definizione della prognosi e di un programma ragionato di controllo della malattia (come nel caso della sindrome da iper-IgD).

5. RICONOSCERE PER DARE UN BUON CONSIGLIO

Nel caso di malattie genetiche, mol-

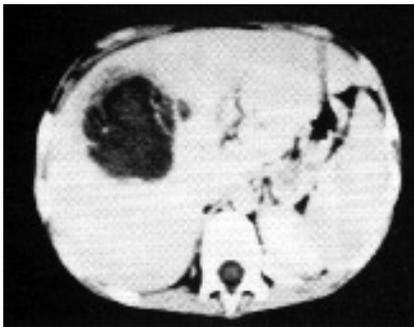
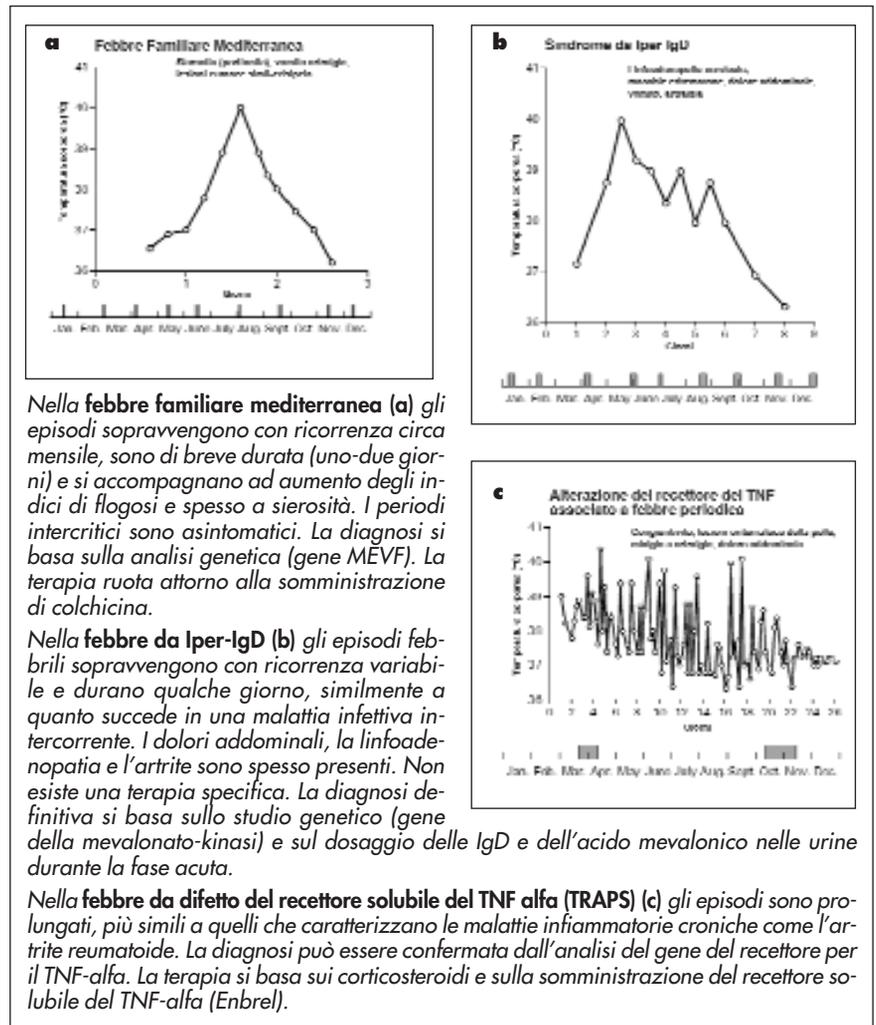


Figura 13. Ascesso epatico (infezione da stafilococco e *Aspergillus* sp.) in bambino di 5 anni con CGD. La sua storia clinica era stata in precedenza caratterizzata da linfadenite suppurativa (stafilococco) a lenta risoluzione (7 mesi), osteomielite (*Serratia marcescens*) delle ossa corte della mano ("spine ventose") a 13 mesi, due episodi di polmonite nel terzo anno di vita. La terapia antifungina (Amfotericina B), associata a quella con Interferone gamma e all'aspirazione dell'ascesso, portò, in quella occasione, a guarigione.

to spesso la principale utilità della diagnosi è data dalla possibilità di dare un consiglio genetico preciso, e di questo abbiamo dato più di un esempio nella breve trattazione del ritardo mentale e negli argomenti trattati successivamente.



Nella **febbre familiare mediterranea (a)** gli episodi sopravvengono con ricorrenza circa mensile, sono di breve durata (uno-due giorni) e si accompagnano ad aumento degli indici di flogosi e spesso a sierosità. I periodi intercritici sono asintomatici. La diagnosi si basa sulla analisi genetica (gene MEVF). La terapia ruota attorno alla somministrazione di colchicina.

Nella **febbre da Iper-IgD (b)** gli episodi febbrili sopravvengono con ricorrenza variabile e durano qualche giorno, similmente a quanto succede in una malattia infettiva intercorrente. I dolori addominali, la linfadenopatia e l'artrite sono spesso presenti. Non esiste una terapia specifica. La diagnosi definitiva si basa sullo studio genetico (gene della mevalonato-kinasi) e sul dosaggio delle IgD e dell'acido mevalonico nelle urine durante la fase acuta.

Nella **febbre da difetto del recettore solubile del TNF alfa (TRAPS) (c)** gli episodi sono prolungati, più simili a quelli che caratterizzano le malattie infiammatorie croniche come l'artrite reumatoide. La diagnosi può essere confermata dall'analisi del gene del recettore per il TNF-alfa. La terapia si basa sui corticosteroidi e sulla somministrazione del recettore solubile del TNF-alfa (Enbrel).

Figura 14. Profili degli episodi febbrili in tre differenti forme di febbre periodica familiare (a, b, c). Sono anche elencati i segni e sintomi tipici di accompagnamento (da voce bibliografica 25, modificata).

**MALFORMAZIONI
CONGENITE:
RISCHIO DI RICORRENZA (%)**

Ipospadi	10
Hirschsprung	3-10
Stenosi pilorica	2-10
LCA	5
Agenesia renale	4
Anencefalia	3
Labioschisi	3
Piede torto	3
DIV	4
DIA	3
Dotto di Botallo	3
Fallot	3
Coartazione	2
TGA	2

Tabella X

in età adulta e affronti la gravidanza senza riprendere la dieta. In entrambi i casi il feto sarà esposto a livelli elevati di fenilalanina (la placenta tra l'altro concentra questo aminoacido dal sangue



Figura 15. Microcefalia e ritardo mentale in due fratelli nati da madre fenilchetonurica "asintomatica". La nascita di un bambino microcefalico deve sempre far sospettare una iperfenilalaninemia materna. Nei casi di fenilchetonuria diagnosticati con screening neonatale la diagnosi povera di fenilalanina va continuata per tutta la vita e particolare attenzione va data al periodo della gravidanza.

materno) e sviluppi una sindrome caratterizzata da microcefalia e ritardo mentale. È quanto è successo nel caso dei due fratelli della *Figura 15*, mandati alla nostra osservazione dal pediatra

(G. di 15 mesi, A. di 9 anni), che si meravigliava della ricorrenza della microcefalia (< 3 centile) con ritardo mentale. In effetti furono riscontrati livelli elevati di fenilalanina (1591 micromoli/l, as-

solutamente superiori ai valori massimi di 150 micromoli/l per una gravidanza senza rischio) nella madre (che non aveva un difetto intellettivo)²⁶. Una successiva gravidanza fu affrontata solo dopo che la madre iniziò una dieta assolutamente restrittiva per la fenilalanina, controllando che i valori ematici stessero entro i limiti di sicurezza e supplementando la dieta della madre con tirosina (la carenza di questo aminoacido è considerata una concausa del danno mentale) e il neonato (G.) risultò del tutto normale.

Il problema della microcefalia da iperfenilalaninemia materna rischia oggi paradossalmente di aumentare di frequenza proprio a causa dello screening neonatale, che permette la sopravvivenza e il normale sviluppo delle bambine con fenilchetonuria, che poi erroneamente riprendono una dieta libera superata l'età pediatrica e la proseguono durante un'eventuale gravidanza.

6. RICONOSCERE (I PROBLEMI!) PER FARE UN PROGRAMMA E AIUTARE IL BAMBINO E LA SUA FAMIGLIA

Questo paragrafo potrebbe apparire un po' come la negazione di molte cose scritte finora, perché desideriamo qui sottolineare come la ricerca accanita di una diagnosi possa far perdere di vista gli obiettivi assolutamente prioritari dell'intervento medico: quello di garantire al bambino (comunque, al di là della diagnosi) gli interventi corretti per i suoi problemi specifici, e quello di favorire lo sviluppo di un sentimento di affetto e attaccamento verso il bambino, (un amore pieno, che porti i genitori a investire su di lui, favorendo la piena realizzazione delle sue potenzialità).

Ce lo ha fatto ricordare C., un lattantino "dolcissimo" con la testa grande grande, ricoverato da noi qualche tempo fa. Era nato in altra sede, piccolo per l'età gestazionale (2 kg, 37 settimane). La presenza di diversi dimorfismi (scroto a scialle, ipospadia, ipertelorismo, mascella piccola, macrocefalia) aveva fatto partire la caccia alla diagnosi di sindrome (Aarskog, Opitz, microdelezione subtelomerica), un mucchio di esami, un mucchio di ricoveri, un muc-

chio di consulenze. E intanto il bambino vomitava, aveva crisi di apnea, non cresceva, e la mamma era sempre più triste per la presenza dei sintomi e perché comunque il piccolo «aveva una di quelle sindromi che non si capiva quale».

Il bambino (e la sua mamma) furono presi in carico da un collega appena trasferitosi a Trieste. La strategia di intervento cambiò. Furono affrontati uno a uno i problemi del bambino (idrocefalo? No, è un idrocefalo esterno conseguente alla macrocefalia; apnee? È un reflusso gastroesofageo che migliora in particolare con la postura semiretta; difficoltà nell'alimentazione e nella crescita? mettiamo per un po' il sordino), mettendo particolare cura nel dare messaggi gratificanti alla mamma, e mostrando, questo da parte di tutto il reparto, attaccamento, simpatia per il bambino (il genitore è rasserenato anche quando vede amato e coccolato il proprio bambino, e lo coccola di più anche lui). C. ha cominciato a crescere (assieme al suo testone), la mamma ha cominciato a sorridere e a mostrarcelo: «Avete visto come è bello?». È passato più di un anno, e ancora non abbiamo fatto la diagnosi. Intanto C. è cresciuto, e ci sembra aver recuperato molte tappe sia sul piano della crescita che dello sviluppo psicomotorio. E la sua mamma ha sempre un bel sorriso quando lo tiene in braccio.

La storia di C., a suo modo emblematica, è stata particolarmente gratificante, anche perché il bambino lascia intuire reali possibilità di recupero e miglioramento. Ma certamente, l'obiettivo di individuare le cose "buone" da fare per aiutare comunque bambino e famiglia non va perso di vista, anche e soprattutto nei casi, non rari, di malattia incurabile e mortale.

Un altro esempio di quanto ci possiamo sfuggire di mano le vere necessità del bambino, soprattutto quando ci si trova davanti a situazioni compromesse sul piano neurologico, è dato dai **problemi di alimentazione e di nutrizione del cerebroleso** (sia dovuta a paralisi cerebrale infantile sia nel caso delle malattie rare con severo danno neurologico). Questi bambini hanno una frequenza elevata di problemi di deglutizione, reflusso gastroesofageo con o senza anemizzazione da esofagite cronica, e incorrono frequentemente in una severa malnutrizione (Tabella XI e Figura 16). Tutto questo viene dato spesso per scontato, una associazione inevitabile al problema di base. Molto spesso (di regola) non si fa caso a come il cibo viene offerto a questi bambini e alla loro postura durante il pasto (collo iperesteso, spalle sollevate, "per gravità"), postura che favorisce di fatto l'*ab ingestis* e il conseguente rifiuto del cibo. A volte basta un intervento compensatorio (posturale) per correggere il

SINTOMI GASTROINTESTINALI E NUTRIZIONALI NELL'INTERO GRUPPO DEI PAZIENTI (A) E IN QUELLI CON CEREBROPATIA SEVERA (B)*

Pazienti	A		B	
	N. 22	(%)	N. 13	(%)
Vomito	12	(54)	9	(75)
Ematemesi	8	(36)	8	(62)
Disturbi della deglutizione**	16	(72)	13	(100)
Infezioni respiratorie recidivanti	9	(41)	9	(69)
Malnutrizione***	15	(68)	8	(61)
Anemia	4	(19)	4	(31)
Irritabilità/dolore	9	(43)	7	(54)
Stipsi	15	(68)	13	(100)

*Profondo ritardo mentale, disturbi gravi della motricità e del linguaggio.

**Crisi di soffocamento, rigurgito nasale, tosse, mancanza di deglutizione con fuoriuscita del cibo dalla bocca durante il pasto.

***Percento del peso ideale per altezza < 85 e/o plica tricipitale < 5° centile.

Da: Tedeschi A, et al. *Medico e Bambino* 1996;15(1):24.

Tabella XI

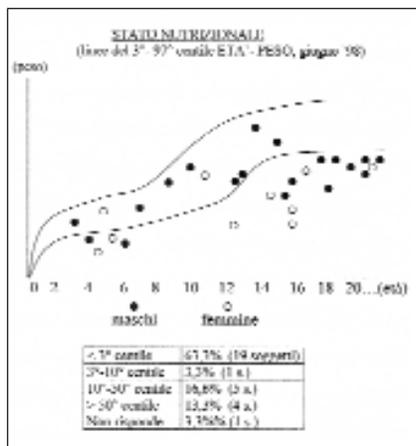


Figura 16. Percentili di peso in 29 bambini e giovani adolescenti cerebrolesi, seguiti in Centri di riabilitazione della Provincia di Trieste. Si nota come, per una maggioranza dei casi, vi sia una severa malnutrizione.

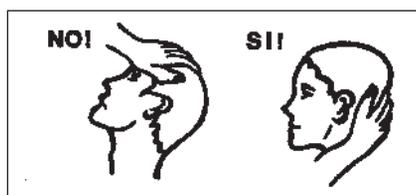


Figura 17. Posture (errata e corretta) per l'alimentazione del cerebroleso.

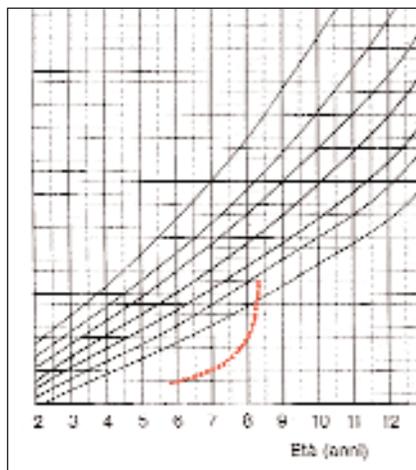


Figura 18. Recupero ponderale in bambino cerebroleso dopo l'inizio dell'alimentazione con sondino. Fino all'età di sei anni il bambino aveva ricevuto pasti per os, aveva crisi di tosse durante i pasti, che rifiutava muovendo il capo e che duravano "una eternità". Il piccolo era soggetto anche a bronchiti ricidivanti. L'alimentazione con sondino e successivamente attraverso gastrostomia per via endoscopica (PEG) ha normalizzato lo stato nutrizionale, risolto il disturbo respiratorio, resi più sereni il bambino e la sua famiglia e, in qualche modo, permesso di instaurare una relazione.

disturbo della deglutizione, migliorare la nutrizione, ridurre la durata dei pasti migliorando la qualità di vita e la relazione tra bambino e genitori (Figura 17). A volte occorre saper intervenire con le tecniche di alimentazione artificiale (sondino, PEG) che non negheremo a nessun bambino che fosse altrettanto malnutrito e senza il problema neurologico di base (Figura 18). Ricordarsi del problema nutrizionale e farlo diventare parte integrante del progetto di riabilitazione fa anche parte di quello che il pediatra dovrebbe saper fare nelle malattie rare, e non, con grave danno neurologico per dare un senso concreto all'intervento diagnostico-terapeutico nel suo complesso.

Bibliografia

- Dionisi-Vici C, Rizzo C, Burlina A, et al. Inborn errors of metabolism in the Italian pediatric population: a national retrospective survey. *J Pediatr* 2002;140:321-7.
- Demori E, Gambel Benussi D, Luchesi A, et al. Ibridazione in situ fluorescente e suoi utilizzi diagnostici in citogenetica. *Medico e Bambino* 2000;19:44-8.
- Saccone S, De Sario A, Della Valle G, et al. The highest gene concentrations in the human genome are in telomeric bands of metaphase chromosome. *Proc Natl Acad Sci USA* 1992;89:4913-7.
- National Institutes of Health and Institute of Molecular Medicine Collaboration. A complete set of human telomeric probes and their clinical application. *Nat Genet* 1996;14:86-9.
- Knight SJ, Regan R, Nicod A, et al. Subtle chromosomal rearrangements in children with unexplained mental retardation. *Lancet* 1999;354:1676-81.
- De Vries BBA, White SM, Knight SJL, et al. Clinical studies on submicroscopic subtelomeric rearrangements: a checklist. *J Med Genet* 2001;38:145-50.
- Hecimovic S, Tarnik IP, Barić I, et al. Screening for fragile X syndrome: results from a school for mentally retarded children. *Acta Paediatr* 2002;91:535-39.
- Astrom E, Soderhall S. Beneficial effect of long term intravenous biphosphonate treatment of osteogenesis imperfecta. *Arch Dis Child* 2002; 86: 356-64.
- Bembi B, Parma A, Bottega M, et al. Intravenous Pamidronate treatment in osteogenesis imperfecta. *J Pediatr* 1997;131:622-5.
- Sas TC, Muinck Keizer-Schrama SM, Duth Advisory Group on Growth Hormone Turner's syndrome: a paediatric perspective. *Horm Res* 2001;56(suppl 1):38-43.

- Early initiation of growth hormone treatment allows age appropriate estrogen use in Turner's syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 2001;86:1936-41.
- Savendahl L, Davenport ML. Delayed diagnoses of Turner's syndrome: proposed guidelines for change. *J Pediatr* 2000;137:455-9.
- Weinreb NJ, Charrow J, Andersson HC, et al. Effectiveness of Enzyme replacement therapy in 1028 patients with type 1 Gaucher Disease after 2-5 years of treatment: a report from the Gaucher registry. *Am J Med* 2002;113: 112-9.
- Bembi B, Zanatta M, Carrozzini M, et al. Enzyme replacement treatment in type 1 and type 3 Gaucher's disease. *Lancet* 1994; 344: 1679-82.
- Whitley CB, Belani KG, Chang PN, et al. Long term outcome of Hurler syndrome following bone marrow transplantation. *Am J Med Genet* 1993;46:209-18.
- Hite SH, Peters C, Krivit W. Correction of odontoid dysplasia following bone marrow transplantation and engraftment (in Hurler syndrome MPS 1H). *Pediatr Radiol* 2000; 30(7):464-70.
- Grewal SS, Krivit W, Defor TE, et al. Outcome of second hematopoietic cell transplantation in Hurler syndrome. *Bone Marrow Transplantation* 2002;29:491-6.
- Gerritsen E, Vossen J, Fasth A, et al. Bone Marrow Transplantation for autosomal recessive osteopetrosis. *J Pediatr* 1994;125:896-902.
- Muraca M, Gerunda G, Neri D, et al. Hepatocyte transplantation as a treatment for glycogen storage disease type 1a. *Lancet* 2002; 359(9303):317-8.
- Wang WC, Wyn LW, Roger ZR, et al. A two years pilot trial of hydroxyurea in very young children with sickle cells anemia. *J Pediatr* 2001;139:790-6.
- Raben N, Plotz P, Byrene BJ. Acid alpha-glycosidase deficiency (glycogenosis type II, Pompe disease). *Curr Mol Med* 2002;2:145-66.
- Ausems MG, Verbiest J, Hermans MP, et al. Frequency of glycogen storage disease type II in the Netherlands: implications for diagnosis and genetic counselling. *Eur J Hum Genet* 1999;7:713-6.
- Bennett CL, Ochs HD. IPEX is inique X-linked syndrome characterized by immune dysfunction, polyendocrinopathy, enteropathy, and a variety of autoimmune phenomena. *Curr Opin Pediatr* 2001;13:533-8.
- Pignata C, et al. per il Gruppo di Studio sulla CGD della Società di Immunologia Pediatrica. Malattia Granulomatosa Cronica. Una diagnosi che può sfuggire. *Medico e Bambino* 1998;17:155-60.
- Drenth JPH, Van der Meer JWM. Hereditary Periodic Fever. *N Eng J Med* 2001;345: 1748-57.
- Nassimbeni G. Fenilchetonuria materna. *Medico e Bambino* 1997;16:251-3.

La malattia di Anderson-Fabry in età pediatrica

V.I. GUERCI, M.G. PITTIS, G. CIANA, M. NEVJYEL, R. ADDOBBATI, B. BEMBI

UO Dipartimentale di Malattie Metaboliche, IRCCS "Burlo Garofolo", Trieste

ANDERSON-FABRY'S DISEASE IN PAEDIATRIC AGE

(Medico e Bambino 2003;22:309-313)

Key words

Anderson-Fabry's disease, Enzyme replacement therapy, Angiokeratoma corporis diffusum, Cornea verticillata

Summary

Fabry disease is an X-linked, recessive inborn error of glycosphingolipid metabolism resulting from deficient alpha-galactosidase A activity. The coding gene has been mapped in position Xq22.1 and more than 150 mutations are known, most of them confined to individual pedigrees. Two different phenotypes have been recognised. The most frequent or "classical" form involves mainly the vascular endothelium and different tissues, particularly kidney, heart and central nervous system, whilst the second or "atypical" form is primarily limited to the myocardium. Classic symptoms, such as neuropathic pain, febrile episodes, angiokeratoma and ocular abnormalities usually start in the first or second decade of life. The progressive renal, cardiac and cerebrovascular involvement leads to early death. The disease predominantly affects males, but many female carriers also present variable clinical manifestations due to random X inactivation. Diagnosis is usually made in adulthood and hitherto treatment has been mainly symptomatic. Recently, recombinant enzyme replacement therapy has become available. Paediatricians' knowledge of the principal clinical symptomatology of this rare disorder is necessary to make an early diagnosis and to start treatment as soon as possible, thus avoiding irreversible organ damage. The complexity of this disease needs a multidisciplinary approach and close monitoring of the clinical efficacy of the treatment.

La malattia di Anderson-Fabry (FD, LOMIM 301500) è una patologia congenita del metabolismo glicosfin-golipidico, conseguente a un difetto sia quantitativo che qualitativo dell'enzima lisosomiale alfa-galattosidasi A. Il deficit enzimatico, trasmesso con modalità recessiva legata al cromosoma X, determina un accumulo endoteliale multisistemico di sfingolipidi, essenzialmente globotriosilceramide (Gb3) e galattosilceramide.

Il gene codificante è stato localizzato sul braccio lungo del cromosoma X, in regione q22.1; finora sono state descritte più di 150 mutazioni responsabili della malattia (delezioni, inserzioni, duplicazioni, mutazioni puntiformi, ricombinazioni), per la maggior parte correlate al suo fenotipo "classico"^{1,2}. Questo è caratterizzato dall'esordio in

età infantile-giovanile e dalla presenza di acroparestesie, angiokeratomi, alterazioni corneali, coinvolgimento renale, cardiaco e neurologico. Una forma "atipica", essenzialmente cardiaca, è stata descritta nel 5% circa dei soggetti affetti, con riscontro di un'attività enzimatica residua ed esordio in età adulta³.

Fino a oggi le uniche possibilità terapeutiche per la malattia di Anderson-Fabry erano di tipo sintomatico o rivolte al trattamento delle complicanze d'organo. I progressi nella ricerca e produzione di enzimi adatti alla terapia sostitutiva di malattie lisosomiali hanno consentito invece la messa a punto di due forme farmacologiche di alfa-galattosidasi umana ricombinante: agalattosidasi alfa e beta. Nell'anno 2000, entrambi i farmaci hanno completato l'i-

ter di registrazione a livello dell'Unione Europea e sono attualmente disponibili nel Prontuario Farmaceutico Nazionale.

Dai primi studi pubblicati emergono dati positivi sull'efficacia del trattamento sostitutivo della malattia^{4,7}. L'esperienza nel nostro Paese è però ancora limitata e frammentaria, coinvolgendo principalmente centri di nefrologia e dialisi, che hanno in cura per la maggior parte soggetti nella fase nefrologica terminale della malattia.

La verosimile sottostima della sua prevalenza, la presenza di manifestazioni cliniche anche nelle femmine eterozigoti e la necessità di intervenire precocemente, rendono indispensabile migliorare la conoscenza degli aspetti patogenetici e diagnostici. Questo è particolarmente evidente in età infantile, dove l'aspecificità dei sintomi e la scarsa confidenza medica con la malattia rendono difficile individuare i soggetti affetti.

ASPETTI EPIDEMIOLOGICI E DI FISIOPATOLOGIA

Dopo la malattia di Gaucher, la malattia di Anderson-Fabry è probabilmente la patologia lisosomiale più frequente, con un'incidenza stimata di 1:100.000 nati vivi (1/40.000 maschi)^{8,9}. Ha diffusione pan-etnica e le conoscenze che abbiamo sulla sua storia naturale ci dicono che di solito viene riconosciuta e diagnosticata solo quando la sintomatologia si manifesta completamente in età tardo-giovanile o adulta. In età pediatrica la diagnosi è invece più difficoltosa, in quanto il sintomo più precoce, il dolore, è spesso fuorviante e indirizza la diagnosi verso altre patologie "tipiche" dell'età: febbre reumatica, artrite reumatoide, appendicite, dolori di crescita ecc.¹.

Il difetto enzimatico porta al progressivo accumulo intracellulare di Gb3 e galattosilceramide in tessuti diversi, interessando soprattutto l'endotelio e le cellule lisce vascolari, ma anche l'epitelio renale, i periciti, le miocellule cardiache e dell'interstizio, determinando così un progressivo coinvolgimento sistemico⁹.

ASPETTI CLINICI IN ETÀ PEDIATRICA

Il dolore e la febbre

Nel racconto della gran parte dei pazienti adulti, due sono i sintomi più frequentemente ricordati in età pediatrica: il dolore e la febbre. Il dolore è il sintomo più precoce; in genere si manifesta nei primi 10 anni di vita (età media di comparsa: 4-5 anni) e la sua origine è ascrivibile al processo di accumulo nell'endotelio dei *vasa vasorum* e nelle radici dorsali dei neuroni gangliari. È di solito il primo motivo per il quale viene consultato il pediatra, e la frequente concomitanza con la febbre e la positività degli indici di flogosi condizionano gli errori diagnostici sopra riportati.

Due sono le modalità tipiche con cui si presenta il dolore: le "crisi di Fabry" e le acroparestesie. Le prime sono rappresentate da episodi di dolore urente, intenso e lacerante, avvertito inizialmente alle mani e ai piedi, e successivamente irradiato anche ad altre parti del corpo. Si tratta di crisi che possono essere estremamente debilitanti, dalla durata variante da pochi minuti a diversi giorni, spesso in relazione a brusche variazioni di temperatura, situazioni di stress, affaticamento o episodi febbrili¹.

Va tenuto presente che le crisi possono presentarsi con le caratteristiche di accessi di dolore addominale localizzato, simulando quadri clinici di appendicite o colica renale. Tipico è anche il dolore addominale post-prandiale, accompagnato da nausea, vomito, distensione addominale e diarrea, conseguenti a un'alterazione della peristalsi intestinale secondaria all'accumulo di sfingolipidi nelle cellule del sistema nervoso autonomo e della mucosa intestinale⁹.

Le acroparestesie sono invece descritte come un dolore costante alle mani e ai piedi, con il carattere di parestesie urenti, sia intermittenti che costanti^{1,10}.

Le comuni malattie dell'infanzia possono fungere da trigger scatenante le crisi dolorose. Nel tempo, la loro intensità e frequenza possono aumentare, manifestandosi anche dopo una normale attività fisica¹⁰. Talvolta il dolore può diventare così intollerabile da in-

durre idee suicide; altre volte invece può diminuire, sino a scomparire¹.

Le alterazioni oftalmologiche

Le alterazioni oftalmologiche rappresentano un altro elemento caratteristico della malattia, in particolare la cornea verticillata; si tratta di una lesione distrofica della struttura corneale che le conferisce un tipico aspetto "a raggiera" e che è presente nella totalità dei maschi emizigoti e in circa il 70% delle femmine eterozigoti (Figura 1). La lesione si evidenzia con l'oftalmoscopia con lampada a fessura. Altre alterazioni descritte sono la cataratta della capsula posteriore e le lesioni vascolari congiuntivali e della retina, generalmente senza riduzione del visus^{1,11}.

Le alterazioni renali

Il primo segno di interessamento renale è di solito una proteinuria non associata a microematuria, che compare tra i 10 e 20 anni^{12,13}, ma va segnalato che lesioni glomerulari sono state evidenziate precocemente, anche in assenza di qualsiasi evidenza clinica o di laboratorio, a seguito di biopsie renali eseguite per accertamenti diagnostici¹⁴. Le analisi ultrastrutturali hanno dimostrato la presenza di tipiche inclusioni di Gb3 nel citoplasma delle cellule renali, che conferiscono un particolare aspetto a "buccia di cipolla" a queste lesioni. Questi inclusi mielinici, osmofili, si localizzano sia nelle cellule epiteliali di tubuli e glomeruli (specialmente nei podociti) sia nelle cellule endoteliali dei vasi renali (Figura 2).

L'accumulo aumenta con l'età, determinando la comparsa nel sedimento urinario di cellule di sfaldamento con elevato contenuto di sfingolipidi^{14,15}. La funzione renale subisce un progressivo deterioramento tra i 20 e i 40 anni, con graduale evoluzione verso il danno irreversibile. Mediamente vi è un periodo di latenza di circa 10 anni tra la comparsa dei primi sintomi nefrologici e l'uremia terminale¹⁴. L'ipertensione arteriosa è una complicanza molto frequente¹.

Le alterazioni dermatologiche

Le alterazioni cutanee, descritte per la prima volta nel 1898 da Anderson e



Figura 1. Cornea verticillata nella malattia di Anderson-Fabry (Cortese concessione del prof. R.J. Desnick).

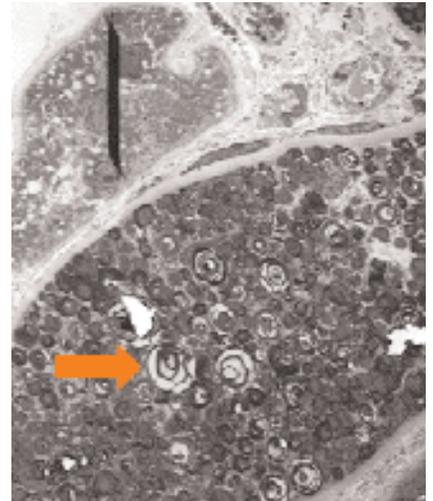


Figura 2. Endotelio glomerulare in malattia di Anderson-Fabry: corpi osmofili da accumulo di Gb3 alla microscopia elettronica (Cortese concessione del prof. R.J. Desnick).

Fabry come "angiokeratoma corporis diffusum", e caratterizzate dalla presenza di lesioni rosso-violacee che non scompaiono alla pressione, sono il segno più visibile della malattia¹⁶ (Figura 3). Le zone più colpite sono le aree cutanee comprese tra i quadranti inferiori addominali e le ginocchia (tipica è la disposizione a "costume da bagno") e le aree periombelicali. Questo segno compare in genere durante l'adolescenza ed è in molti casi dirimente per la diagnosi⁹.

Le dimensioni degli angiokeratomi variano da puntiformi a lesioni di alcuni millimetri di diametro; frequentemente interessano anche le mucose orale, congiuntivale, gastrointestinale, respiratoria e genitourinaria. L'analisi istologica ha dimostrato che si tratta di ectasie dei capillari del derma con cheratosi superficiale, conseguenti al processo di accumulo^{1,16}.



Figura 3. Alterazioni cutanee (angiocheratoma) caratteristiche della malattia di Fabry.

Altro segno cutaneo è l'ipo-anidrosi, che può comparire precocemente e determinare un'intolleranza al calore, con episodi di febbre persistente o quadri febbrili più severi. In alcuni casi vi può essere anche una riduzione della lacrimazione e della produzione di saliva⁹.

Altre alterazioni

Come in numerose altre patologie croniche anche nella malattia di Anderson-Fabry un riscontro frequente in età pediatrica è il ritardo di crescita e dello sviluppo puberale. Altro elemento fenotipico può essere l'evidenza di tratti facciali grossolani, come l'ingrossamento delle labbra e la presenza di pieghe nasolabiali accentuate (similmente a quanto riscontrabile nell'acromegalia)¹⁰.

Il difetto uditivo neurosensoriale, in particolare dei toni alti, spesso non percepito dai pazienti, si può riscontrare già in tenera età; in alcuni casi è stata segnalata anche la comparsa precoce di acufeni^{9,10,18}.

La malattia di Fabry, infine, ha un impatto pesante sulla qualità della vita sociale, scolastica e sportiva, con limitazioni che possono essere molto severe sin dall'infanzia¹⁴.

COMPLICANZE CHE SI PRESENTANO IN ETÀ ADULTA

Nel tempo, il progressivo accumulo endoteliale determina il restringimento del lume dei vasi interessati, specie

del microcircolo sistemico. Gli organi maggiormente colpiti da questo processo sono: cute, rene, cuore e sistema nervoso centrale^{1,14}.

Gli aspetti relativi al coinvolgimento cutaneo e renale sono stati descritti in precedenza, per quanto riguarda invece cuore e SNC i problemi maggiormente riscontrati sono:

- a livello cardiaco, un accumulo di sfingolipidi nel miocardio, nelle strutture valvolari e nelle vie di conduzione, con conseguente ipertrofia ventricolare, insufficienza valvolare (specie mitralica) e anomalie elettrocardiografiche (blocco atrio-ventricolare, tachiaritmie, anomalie ST/T)^{12,17,19}. Nella "variante cardiaca", la cardiomiopatia a presentazione tardiva è la principale o unica manifestazione della malattia^{3,19,20};
- a livello neurologico, l'accumulo inalterato, in maniera multifocale, prevalentemente i piccoli vasi cerebrali, causando ischemie transitorie più o meno severe, trombosi cerebrale, aneurismi e ischemia dell'arteria basilare, alterazioni labirintiche o emorragie cerebrali^{1,21}.

IL PROBLEMA DELLE FEMMINE ETEROZIGOTI

L'intensificarsi degli studi clinici, sollecitati dalla disponibilità della terapia specifica, sta mettendo in luce la dimensione dell'interessamento clinico nelle femmine eterozigoti, rivelandone una frequenza ben maggiore rispetto alla sporadicità descritta in passato.

La gravità della sintomatologia varia molto e dipende dal grado di inattivazione del cromosoma X non mutato (lyonizzazione): a un estremo ci sono i casi che rimangono privi di sintomi per tutta la vita, mentre all'altro ci sono donne che mostrano una gravità della malattia simile a quella dei maschi affetti²³.

Frequente è il riscontro nella storia familiare dei pazienti maschi di una morte materna per cardiopatia "isolata" in giovane età o per insufficienza renale. Le manifestazioni oculari come la cornea verticillata sono frequenti e colpiscono il 70% delle femmine portatrici, risultando utili nel riconoscimento della condizione di eterozigosi.

IL PROCEDIMENTO DIAGNOSTICO E LA DIAGNOSI DIFFERENZIALE

Il riscontro nel tempo degli elementi clinici descritti indirizzano alla diagnosi corretta in genere in età giovane-adulta (Tabella I). Diverso è invece il problema nell'infanzia, quando la sintomatologia è meno chiara, molto spesso caratterizzata solo dagli episodi dolorosi, eventualmente accompagnati da febbre più o meno elevata (Tabella II). Questi sintomi possono indurre facilmente ad errori diagnostici o, peggio ancora, alla loro sottovalutazione (Tabella III).

In un quadro non chiarito di sintomatologia dolorosa ripetuta o persistente può quindi risultare utile, in età pediatrica, ricercare attentamente la presenza di angiocheratomi e di distrofia corneale.

Di notevole aiuto può essere inoltre lo studio del sedimento urinario sia microscopico, con la ricerca di inclusioni birifrangenti nelle cellule di sfaldamento, sia biochimico, con il dosaggio del Gb3 su raccolta di 24 ore.

La conferma diagnostica si ha con la determinazione dell'attività enzimatica dell'alfa-galattosidasi A nel plasma, leucociti, o fibroblasti^{1,23}. Nella forma "classica" della malattia l'attività è generalmente assente, mentre nelle forme "atipiche" vi può essere un'atti-

SINTOMI PRINCIPALI E LORO FREQUENZA NELLA MALATTIA DI FABRY

Sintomi	Frequenza (%)
Cornea verticillata	95-100
Miocardipatia ipertrofica	88
Proteinuria	84
Ipoacusia oggettiva	78
Acroparestesie/febbre	77
Angiocheratomi/ipoidrosi	71
Alterazioni gastrointestinali	69
Tratti facciali grossolani	56
Ipoacusia soggettiva	41
Insufficienza renale terminale	30,8
Ictus/Emorragie cerebrali	24
Ritardo puberale	n.d.*

*n.d.: non disponibile

Da voce bibliografica 9, modificata.

Tabella I

SEGNI DI ALLARME IN ETÀ PEDIATRICA

Acroparestesie
Episodi frequenti di dolore addominale
Febbre ricorrente
Ipo/anidrosi
Intolleranza al calore

Tabella II

ERRORI DIAGNOSTICI PIÙ COMUNI IN ETÀ PEDIATRICA

Febbre reumatica
Artrite reumatoide
Eritromelalgia
Appendicite
Colica renale
Dolori di crescita
Neuropatie
Angiocheratoma di Mibelli/di Fordyce

Tabella III

vità residua, variante tra il 4 e il 14% della norma³.

La definizione del difetto molecolare, che in più del 90% dei casi corrisponde a mutazioni "familiari", è utile per completare il processo diagnostico e per fornire un adeguato consiglio genetico alle famiglie.

Una sintesi dei principali esami strumentali e di laboratorio da contemplare nell'iter diagnostico nel sospetto di malattia di Anderson-Fabry viene riportata in *Tabella IV*.

ITER DIAGNOSTICO NEL SOSPETTO DI MALATTIA DI ANDERSON-FABRY

Anamnesi familiare minuziosa ed esame obiettivo completo
Visita dermatologica: angiocheratomi
Visita oculistica: lampada a fessura (cornea verticillata), lesioni vascolari, cataratta
Visita ORL, audiometria, potenziali evocati uditivi
Visita cardiologica, ECG, ecocardiogramma 2D
Esame urine: ricerca di cristalli birifrangenti a "croce di Malta" e di microalbuminuria
Studio della funzionalità renale: creatinina, urea, clearance di creatinina
Ecografia renale: alterazioni di morfologia e struttura
Dosaggio plasmatico e urinario di Gb3
Dosaggio dell'attività dell'alfa-galattosidasi A su plasma, leucociti, fibroblasti
Analisi molecolare del paziente e della famiglia
Eventualmente: biopsia renale e cutanea

Tabella IV

LA TERAPIA

Nel periodo precedente alla disponibilità della terapia enzimatica sostitutiva, il trattamento della malattia di Anderson-Fabry era rivolto essenzialmente alla cura delle crisi dolorose e delle complicanze mediante approcci sintomatici e conservativi.

Dei numerosi farmaci analgesici impiegati nella terapia del dolore, solo quelli narcotici ad azione centrale (morfina e derivati) hanno dimostrato una reale efficacia. In alternativa a questi, l'associazione tra due farmaci neurotropi come carbamazepina e difenilidantoina si è rivelata utile nel ridurre la frequenza e l'intensità delle crisi dolorose¹.

Per il trattamento degli angiocheratomi viene utilizzata con successo la laser-terapia ad argon, mentre le complicanze d'organo vedono l'impiego di approcci codificati per i singoli problemi (trapianto di rene, dialisi, plasmferesi, farmaci specifici) al fine di rallentare la progressione della patologia^{9,24-26}.

I primi tentativi di fornire per varie vie (infusione di plasma, enzima purificato, trapianto d'organo) una supplementazione enzimatica risalgono agli anni Settanta^{6,21}, ma solo con lo sviluppo della tecnologia molecolare è stato possibile ottenere una proteina ricombinante terapeuticamente utile.

Due diverse forme dell'enzima sono state messe a punto dai gruppi di ri-

cerca coordinati rispettivamente da R. J. Desnick (Mount Sinai Hospital - New York) e R. Brady (National Institutes of Health - Bethesda)²⁷⁻²⁹. I risultati fin qui pubblicati hanno rilevato una loro efficacia clinica e biochimica, con il miglioramento della sintomatologia dolorosa e la riduzione dei livelli plasmatici, urinari e tissutali di Gb3. A livello renale si è osservata una stabilizzazione della funzionalità dell'organo, mentre a livello cardiaco è stato segnalato un miglioramento della conduzione elettrica, con riduzione del complesso QRS. Segnalazioni recenti dimostrano anche un incremento della perfusione cerebrale in corso di trattamento. Una buona tolleranza e l'assenza di significativi effetti collaterali sono riportate con entrambi i preparati^{4-7,21,27-29}.

CONCLUSIONI

I dati disponibili in letteratura sulla storia naturale della malattia, per quanto scarsi, ci mostrano come certi sintomi "d'allarme" siano già presenti nella prima infanzia: le crisi di dolore, la febbre ricorrente, gli angiocheratomi cutanei e la distrofia corneale.

Altre alterazioni come la proteinuria, gli edemi, l'ipo-anidrosi e la comparsa di dolori gastrointestinali di norma esordiscono più tardi, mentre le manifestazioni più gravi (insufficienza renale e coinvolgimento cardiaco e cerebrale) sono generalmente di pertinenza dell'età avanzata e delle fasi terminali.

Nella maggioranza dei casi, nonostante la presenza precoce di sintomi di sospetto, il processo diagnostico è lungo e si completa solo in età adulta, quando la malattia è pienamente sintomatica e l'accumulo è già progredito.

Questa "difficoltà" di diagnosi può avere un peso prognostico rilevante per il singolo malato, specie ora che è disponibile la terapia sostitutiva. Dai primi "trials" terapeutici sembra emergere infatti una relazione inversa tra efficacia del trattamento e severità del quadro clinico. È essenziale quindi migliorare la nostra capacità di sospetto e diagnosi fin dall'età pediatrica, con-

STUDIO ITALIANO DELLA MALATTIA DI FABRY IN ETÀ PEDIATRICA

L'UO Malattie Metaboliche dell'IRCCS "Burlo Garofolo" di Trieste organizza una ricerca di fase I/II sulla terapia enzimatica sostitutiva della malattia di Fabry in età pediatrica.

A questo fine sono previsti una collaborazione multicentrica e un reclutamento di casistica di pazienti di età compresa tra 7 e 15 anni con diagnosi accertata o sospetta. Per partecipare allo studio e/o per informazioni specifiche si prega di contattare:

Dott. Bruno Bembi, Dott. Giovanni Ciana, Dott.ssa Veronica Guerri

Unità Operativa Dipartimentale di Malattie Metaboliche,
IRCCS "Burlo Garofolo", Trieste

Tel 040 3785500

Fax 040 3785210

e-mail: bembi@burlo.trieste.it

sentendo di avviare precocemente i pazienti alla terapia sostitutiva, evitando così la progressione della malattia e la comparsa delle complicanze d'organo.

A questo fine è essenziale predisporre protocolli multicentrici di diagnosi, terapia e follow-up, che permettano di valutare l'efficacia del trattamento e di razionalizzare la spesa sanitaria.

Bibliografia

1. Desnick RJ, Ioannou YA, Eng CM. Alpha-Galactosidase A Deficiency: Fabry Disease. In: Scriver CR, Beaudet AL, Sly WS, Valle D (eds). The Metabolic and Molecular Basis of Inherited Diseases, 8th edn, New York, McGraw-Hill, 2001:3733-74.
2. Eng CM, Resnick DJ, Silverman LA, et al. Nature and frequency of mutations in the alpha-galactosidase A gene that cause Fabry disease. *Am J Hum Genet* 1993;53:1186-9.
3. Nakao S, Takenaka T, Maeda M, et al. An atypical variant of Fabry's disease in men with left ventricular hypertrophy. *N Engl J Med* 1995;333:288-93.
4. Eng CM, Guffon N, Wilcox WR, et al. Safety and efficacy of recombinant human α -galactosidase A replacement in Fabry disease. *N Engl J Med* 2001;345:9-16.

5. Schiffmann R, Kopp JB, Austin HA, et al. Enzyme replacement therapy in Fabry disease: a randomized controlled trial. *JAMA* 2001;285:2743-49.
6. Brady RO, Murray GJ, Moore DF, Schiffmann R. Enzyme replacement therapy in Fabry disease. *J Inher Metab Dis* 2001;4(Suppl 2):18-24.
7. Thurberg BL, Rennke H, Colvin RB, et al. Globotriaosylceramide accumulation in the Fabry kidney is cleared from multiple cell types after enzyme replacement therapy. *Kidney Int* 2002;62(6):1933-46.
8. Meikle PJ, Hopwood JJ, Clague AE, Carey WF. Prevalence of Lysosomal Storage Disorders. *JAMA* 1999;281:249-54.
9. Morel P. Enfermedad de Fabry: reconocimiento en la edad pediátrica. *An Esp Pediatr* 2002;57(1):45-50.
10. MacDermot KD, Holmes A, Miners AH. Anderson-Fabry disease: clinical manifestations and impact of disease in a cohort of 98 hemizygous males. *J Med Genet* 2001;38(11):750-60.
11. Sher NA, Letson RD, Desnick RJ. The ocular manifestations in Fabry's disease. *Arch Ophthalmol* 1979;97:671-5.
12. Schiffmann R. Natural history of Fabry disease in males: preliminary observations. *J Inher Metab Dis* 2001;24(Suppl. 2):1517.
13. Grunfeld JP, Lidove O, Joly D, Barbey F. Renal disease in Fabry patients. *J Inher Metab Dis* 2001;24(suppl.2):71-4.
14. MacDermot KD, Holmes A, Miners AH. Natural History of Fabry disease in affected males and obligate carrier females. *J Inher Metab Dis* 2001;24(Suppl 2):13-4.
15. Sessa A, Meroni M, Battini G, et al. Renal pathological changes in Fabry disease. *J Inher Metab Dis* 2001;24(Suppl.2):66-70.

16. Anderson W. A case of "Angio-keratoma". *Br J Dermatol* 1898;X:113-7.
17. Kampmann C, Baehner F, Ries M, Beck M. Cardiac involvement in Anderson-Fabry disease. *J Am Soc Nephrol* 2002;13:S147-S149.
18. Germain DP, Avan P, Chassing A, Bonfilis P. Patients affected with Fabry disease have an increased incidence of progressive hearing loss and sudden deafness: an investigation of twenty-two hemizygous male patients. *BMC Med Genet* 2002;3:10-9.
19. Linhart A, Lubanda JC, Palecek T, et al. Cardiac manifestations in Fabry disease. *J Inher Metab Dis* 2001;24(Suppl.2):75-83.
20. Ishii S, Nakao S, Minamikawa-Tachino R, et al. Alternative splicing in the alpha-galactosidase A Gene: increased exon inclusion results in the Fabry cardiac Phenotype. *Am J Hum Genet* 2002;70:994-1002.
21. Brady RO, Schiffmann R. Clinical features of and Recent Advances in Therapy for Fabry Disease. *JAMA* 2000;284:2771-75.
22. Mac Dermot KD, Holmes A, Miners AH. Anderson-Fabry disease: clinical manifestations and impact of disease in a cohort of 60 obligate carrier females. *J Med Genet* 2001;38(11):769-75.
23. Mayes JS, Scheerer JB, Sifers RN, Donaldson ML. Differential assay for lysosomal alpha-galactosidases in human tissues and its application to Fabry's disease. *Clin Chim Acta* 1981;112:247-51.
24. Donati D, Novario R, Gastaldi L. Natural history and treatment of uremia secondary to Fabry's disease: An european experience. *Nephron* 1987;46:353-9.
25. Tsakiris D, Simpson HK, Jones EH, et al. Report on management of renal failure in Europe, XXVI, 1995. Rare diseases in renal replacement therapy in the ERA-EDTA registry. *Nephrol Dial Transplant* 1996;11:4.
26. Pyeritz RE, Ulman MD, Moser AB, et al. Plasma exchange removes glycosphingolipid in Fabry disease. *Am J Med Genet* 1980;7:301-7.
27. Pastores GM, Thadhani R. Enzyme-replacement therapy for Anderson-Fabry disease. *Lancet* 2001;358:601-3.
28. Eng CM, Banikazemi M, Gordon RE, et al. A phase I/II Clinical Trial of Enzyme Replacement in Fabry Disease: Pharmacokinetic, Substrate Clearance, and Safety Studies. *Am J Hum Genet* 2001;68:711-22.
29. Schiffmann R, Murray GJ, Treco D, et al. Infusion of alpha-galactosidase A reduces tissue globotriaosylceramide storage in patients with Fabry disease. *Proc Natl Acad Sci USA* 2000;97:365-70.