

# Sintomi comuni per malattie rare

## Un approccio generale del pediatra ai pazienti con malattie rare

GIANLUCA TORNESE<sup>1</sup>, VALENTINA DECLICH<sup>1</sup>, GIOVANNI CIANA<sup>2</sup>, FEDERICO MARCHETTI<sup>1</sup>, EGIDIO BARBI<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Clinica Pediatrica, <sup>2</sup>SC di Neonatologia e UO Dipartimentale di Malattie Metaboliche, IRCCS "Burlo Garofolo", Trieste

*Possono essere considerate malattie rare (incidenza <1/2000 abitanti) tra le 5000 e 8000 malattie, prevalentemente su base genetica. Nessuno può conoscerle tutte, ma è sempre doveroso saper elaborare un sospetto, anche solo di orientamento. Una diagnosi tempestiva può salvare, o migliorare, una vita.*

Con il termine di "malattie rare" sono definite quelle patologie che colpiscono un numero limitato di persone su una intera popolazione. La definizione di malattia rara è arbitraria, differente nei vari Paesi (in base alle leggi emanate a riguardo) e può variare nel tempo con il variare delle stime di prevalenza: è infatti basata su caratteristiche epidemiologiche di numerosità (prevalenza e soglia) e di popolazione e territorio. La soglia per l'Unione Europea è definita da una prevalenza inferiore a 1 caso ogni 2000 persone. Nonostante la maggioranza di tali malattie colpisca appena 1 persona su 100.000 (o anche meno), se si considera che esistono tra 5000 e 8000 distinte malattie rare che colpiscono il 6% e 8% della popolazione in totale, ci riferiamo – sempre considerando l'Unione Europea – a 24-36 milioni di persone (che equivale a parlare di una quantità di persone corrispondente agli abitanti di Paesi Bassi, Belgio e Lussemburgo)<sup>1</sup>.

La conoscenza medica e scientifica sulle malattie rare è carente. L'acquisizione e la diffusione della conoscenza scientifica è la base vitale per l'identificazione delle malattie e di grande importanza per la ricerca delle nuove procedure diagnostiche e terapeutiche.

### COMMON SYMPTOMS FOR RARE DISEASES

(Medico e Bambino 2007;26:230-236)

#### Key words

Rare disease, Symptoms, Gaucher disease, Cystinosis, Hurler syndrome

#### Summary

*As a rule many patients with rare diseases report their symptoms at first to a paediatrician or to a general practitioner. These are considered "specialists" in the cure of common problems, but also "common" patients and "common" symptoms can hide rare diseases, and therefore the primary care services have the responsibility to recognize and to manage these patients as well. A delayed diagnosis can sometimes compromise seriously the prognosis of the disease, while a timely diagnosis could influence positively the life of the patient. Therefore, even in presence of common symptoms, a paediatrician should be alerted to identify possible "red flags" in order to suspect and consider a rare disease in the differential diagnosis.*

Secondo uno studio dell'EURORDIS (*European Organisation for Rare Disease*) del 2005 condotto su 5980 pazienti affetti da una fra 8 malattie rare prese in considerazione (malattia di Crohn, fibrosi cistica, distrofia muscolare di Duchenne, sindrome di Ehlers-Danlos, sindrome di Marfan, sindrome di Prader-Willi, sclerosi tuberosa e sindrome dell'X fragile)<sup>2</sup>, **giungere alla diagnosi corretta** è solo il primo ostacolo che i pazienti (e le loro famiglie) devono affrontare: il 25% dei pazienti ha riferito di aver atteso fra i 5 e i 30 anni dai primi sintomi fino alla

diagnosi di conferma della loro malattia; il 40% dei pazienti ha ricevuto una diagnosi errata prima di quella corretta, che ha portato a interventi chirurgici nel 16% dei pazienti, trattamenti medici nel 33% e cure psicologiche nel 10%, ovviamente non basati sulla giusta diagnosi. Il 25% dei pazienti si è dovuto spostare in un'altra regione per ottenere la diagnosi di conferma e il 2% in un'altra nazione. La natura genetica delle malattie non è stata comunicata ai pazienti o alle famiglie nel 25% dei casi (e ciò è paradossale se si pensa che l'80% di queste

**Box 1 - COSA FA IL SISTEMA SANITARIO NAZIONALE ITALIANO PER LE MALATTIE RARE?**

Il SSN prevede particolari forme di tutela a favore delle persone affette da gravi malattie che, per la loro rarità (meno di 5 casi su 10.000 abitanti), sono poco conosciute e spesso prive di terapie specifiche. Tali forme di tutela, previste dal decreto ministeriale 18 maggio 2001, n. 279, consistono sia nell'**esenzione dalla partecipazione al costo di tutte le prestazioni sanitarie** incluse nei Livelli essenziali di assistenza (Lea), necessarie per la diagnosi e il trattamento, sia nella **creazione di una rete clinico-epidemiologica costituita da presidi sanitari** accreditati per l'assistenza e per la raccolta di dati epidemiologici utili alla programmazione, realizzazione e valutazione di interventi di sanità pubblica.

Inoltre, a partire dal 2000, è stato attivato presso l'Istituto Superiore di Sanità il *Centro Nazionale Malattie Rare* che si occupa sia di realizzare questa rete nazionale sia di sviluppare attività di ricerca finalizzate alla prevenzione, alla diagnosi, al trattamento e alla riabilitazione, per migliorare la qualità di vita delle persone con malattie rare<sup>4</sup>.

**SINTOMI/SEGNI SOSPETTI PER MALATTIA RARA**

Sintomi	Malattia rara "sospetta"
<b>Epatomegalia</b>	Lipidosi: Malattia di Niemann-Pick <sup>7</sup> ; Malattia di Gaucher <sup>8</sup> Leucodistrofie: Sindrome di Wolman <sup>9</sup> Glicogenosi epatiche: Malattia di von Gierke, Malattia di Cori <sup>10</sup> Deficit di $\alpha$ -1 antitripsina <sup>11</sup> Malattia di Wilson <sup>12</sup> Galattosemia <sup>10</sup>
<b>Splenomegalia</b>	Lipidosi: Malattia di Niemann-Pick <sup>13</sup> ; Malattia di Gaucher <sup>8</sup> Mucopolisaccaridosi <sup>14</sup> Istiocitosi <sup>15</sup>
<b>Fratture ossee e/o dolori ossei</b>	Osteogenesi imperfetta <sup>16</sup> Malattia di Gaucher <sup>17</sup>
<b>Ritardo di crescita</b>	Cistinosi <sup>18</sup> Glicogenosi di tipo I: Malattia di von Gierke <sup>19</sup> Morbo di Niemann-Pick <sup>20</sup> Galattosemia <sup>21</sup>
<b>Parestesie dolorose e/o ipo-/androsi</b>	Malattia di Fabry <sup>22</sup>
<b>Ritardo psicomotorio</b>	Sindrome dell'X fragile <sup>23</sup> Malattia di Niemann-Pick <sup>24</sup>
<b>Ipotonia/ipotrofia</b>	Glicogenosi di tipo II: Malattia di Pompe <sup>25</sup> Sindrome dell'X fragile <sup>23</sup>
<b>Ipoglicemia</b>	Glicogenosi di tipo I: Malattia di von Gierke <sup>26</sup> Defetto di beta-ossidazione <sup>27</sup>
<b>Deformità scheletriche e facies grossolana</b>	Mucopolisaccaridosi <sup>28</sup>
<b>Cardiomegalia</b>	Glicogenosi tipo II: Malattia di Pompe <sup>29</sup>
<b>Citopenia</b>	Sindrome di Shwachman <sup>30,31</sup> Malattia di Gaucher <sup>32</sup>
<b>Interessamento polmonare</b>	Istiocitosi <sup>33</sup> Malattia di Niemann-Pick <sup>34</sup> Sclerosi tuberosa <sup>35</sup>

Da voci bibliografiche 5 e 6

Tabella I

malattie è su base genetica), e una consulenza genetica è stata offerta soltanto nel 50% dei casi.

I risultati di questo studio, sottolineano la problematica delle malattie rare: mancanza di informazione, man-

canza di educazione medica appropriata, difficoltà nell'accesso alle cure, che conduce a una mancanza di fiducia dei pazienti nei sistemi di assistenza sanitaria e nella professione medica.

Alcune di queste malattie sono ormai individuate mediante screening secondo protocolli ben noti già al terzo giorno di nascita (fenilchetonuria...), altre hanno una caratterizzazione talmente peculiare da far giungere subito alla diagnosi (evidente l'associazione di fratture ossee alla nascita e di sclere blu con l'osteogenesi imperfetta). Ma un grande numero di pazienti con malattie rare riferisce i sintomi per la prima volta a un pediatra o a un medico di medicina generale. Questi sono specialisti nella cura di problemi comuni; ma anche pazienti "comuni" e sintomi "comuni" possono nascondere, talvolta, malattie rare, e perciò i servizi di base hanno la responsabilità di riconoscere e gestire pazienti del genere<sup>3</sup>. Un ritardo di diagnosi può talvolta compromettere seriamente la prognosi della malattia, mentre invece un riconoscimento tempestivo potrà influenzare positivamente la storia clinica e le prospettive socio-assistenziali<sup>4</sup> (Box 1).

Con questo contributo vogliamo richiamare l'attenzione del pediatra sulle malattie rare, in particolare su quei sintomi che, quando presenti, devono farci considerare nella diagnostica differenziale anche la malattia rara; per questo abbiamo costruito un memorandum di alcuni dei sintomi e segni "sospetti" per le malattie rare più frequenti (Tabella I)<sup>5-35</sup>.

Il sospetto clinico in favore di una specifica malattia si fonda su una peculiare combinazione di sintomi epatici, muscolari, neurologici o altri sintomi apparentemente aspecifici se presi singolarmente, ma significativi se associati e con progressiva evoluzione. Spesso, infatti, si tratta di malattie evolutive: la maggior parte dei bambini affetti appare normale alla nascita, sviluppando le manifestazioni cliniche dopo mesi o anni.

Qui di seguito riportiamo tre casi clinici, a dimostrazione di come anche di fronte a sintomi banali o comuni si debbano sempre porre in diagnosi differenziale le malattie rare.

## Problemi non correnti

### CASO 1 - UNA STORIA DI RITARDO DI CRESCITA "FAMILIARE"

La storia di M. e G., fratello e sorella, che giungono alla nostra osservazione rispettivamente a 4 anni e 5 mesi e a 15 mesi, è abbastanza emblematica di quanto una diagnosi tempestiva o ritardata possa influenzare il decorso clinico.

I due fratellini hanno una storia clinica molto simile che segue le stesse tappe per entrambi: un ritardo di crescita staturponderale dall'età di 3 mesi che si rende più evidente verso i 6-9 mesi nonostante l'appetito conservato, in apparente benessere e senza alterazioni di alvo e diuresi, con una curva gravemente al di sotto del 3° percentile (M. a 4 anni e 5 mesi presentava un peso di 8,9 kg e un'altezza di 78 cm, mentre G. a 15 mesi presentava peso di 4,005 kg e altezza di 62 cm).

Entrambi avevano un quadro di grave ipokaliemia, ipocloremia, lieve iponatremia, con ipereninemia, iperaldosteronismo con pressione arteriosa nella norma. Presenti anche poliuria e polidipsia. L'aspetto di M. era marcatamente distrofico, con una facies tipica: discreto ipertelorismo, occhi grandi, naso e bocca relativamente piccoli, disgnazia, impianto delle orecchie un po' basso, carie multiple destruenti; si segnalava anche un modico ritardo dello sviluppo neuromotorio (inizio della deambulazione a 18 mesi). La facies della sorella era simile a quella del fratello, con fronte ampia, occhi prominenti e forma triangolare, con impossibilità della stazione eretta. La piccola presentava anche un coloboma all'occhio sinistro.

Nonostante gli aspetti clinici, l'aspetto della facies, la familiarità, i due fratellini hanno migrato fra vari pediatri di famiglia (PdF) e reparti di pediatria che però avevano escluso patologie cromosomiche e avevano indicato come causa una patologia tubulare renale senza peraltro definire in maniera precisa la diagnosi, e limitandosi a fornire come terapia un supplemento di potassio cloruro. All'ennesimo tentativo, un pediatra ha inviato i fratellini al nostro Istituto.

"Ho recepito, e me ne faccio carico, dello sconforto dei genitori che chiedono di ricevere risposte sulla patologia dei figli che a tutt'ora non è stata chiarita", indicava nella lettera di accompagnamento della sua relazione clinica che segnalava, fra l'altro, ipodistrofia spiccata, cospicua diminuzione del pannicolo adiposo e delle masse muscolari, modico pallore cutaneo, soffio sistolico 1/6, addome globoso. Giunti nella nostra Clinica, è stata riconosciuta la **sindrome di Barter secondaria a cistinosi**<sup>36</sup>, diagnosticata attraverso il dosaggio della cisteina leucocitaria in entrambi e con la presenza dei tipici cristalli di cistina nel midollo osseo di M. e a livello corneale in G. (Box 2).

Si è instaurata immediatamente una terapia sostitutiva con cisteamina (*Cystagon*) che ha portato a una ripresa della crescita in entrambi i fratellini. La differenza fra i due è però evidente nei controlli di follow-up che continuano a essere effettuati: in G. la diagnosi tempestiva ha consentito un intervento precoce e quindi un quadro clinico soddisfacente, mentre il ritardo di 4 anni nella diagnosi pesa nella storia di M. e si evidenzia in particolare nel danno renale<sup>37</sup>.

### CASO 2 - UNA SPLENOMEGALIA PERSISTENTE

La storia di C. inizia all'età di 2 anni e mezzo, quando in occasione di una visita medica di routine il pediatra riscontra una epatosplenomegalia. In prima battuta si pensa a una mononucleosi, confermata dalla positività delle IgM anti-EBV. Successivamente, controlli ecografici seriati evidenziavano la progressiva riduzione dell'epatosplenomegalia, mentre la splenomegalia persisteva; al dato clinico inoltre si aggiungevano segni, peraltro modesti, di ipersplenismo, con una conta piastrinica costantemente ai limiti (poco superiori a 100.000/mmc).

L'epatosplenomegalia o epato/splenomegalia isolate sono un segno di esordio frequente di alcune malattie rare, in particolare delle malattie metaboliche ad estrinsecazione epatica (*Tabella 1*), come la gli-

cogenosi di tipo I (malattia di von Gierke), la malattia di Gaucher, la malattia di Niemann-Pick; anzi, in una buona parte dei casi la malattia viene diagnosticata nell'infanzia o in età scolare, proprio durante un esame obiettivo di routine in cui viene evidenziato un ingrandimento del fegato e/o della milza.

All'età di 4 anni per la persistenza di questi reperti viene eseguito un aspirato midollare, che pone il sospetto che C. sia affetta da **malattia di Gaucher** (Box 3). La conferma diagnostica è stata ottenuta con il dosaggio dell'attività dell'enzima beta-glucosidasi, risultata ben al di sotto dei valori normali. A completamento della diagnosi è stata inoltre eseguita l'analisi genetica su cellule di sangue periferico sia alla bambina (risultata 370/Ncil), sia ai genitori (padre Ncil/-, madre 370/Ncil).

La presenza dell'allele 370 nella bambina comporta una forma clinicamente favorevole, non gravata dalla compromissione neurologica (Box 3). È sorprendente che la madre sia esattamente come la bambina, una doppia eterozigote, portatrice sia del gene 370 che del gene Ncil. In sostanza sarebbe quindi anch'essa geneticamente affetta da malattia di Gaucher, come attesta anche una ridotta attività dell'enzima beta-glucosidasi, ma clinicamente asintomatica. Il fratello di C., nato successivamente, ha ereditato l'allele mutato dal padre (Ncil/-) e quindi risulta anch'esso portatore sano (*Figura 1*).

Si deve ricordare che, nel caso di patologie metaboliche ereditarie, i test di screening dovrebbero essere proposti a tutti i familiari, tenendo presente che l'eterogeneità, anche tra membri della stessa famiglia, può essere così grande che possono essere diagnosticati individui affetti asintomatici, come è avvenuto per la mamma di C.

La terapia enzimatica sostitutiva non è stata iniziata da subito, dal momento che la malattia risultava ben compensata.

#### Box 2 - CISTINOSI

- Malattia autosomica recessiva, dovuta all'accumulo di cisteina nei lisosomi di midollo osseo, fegato, milza, linfonodi, reni, fibroblasti, leucociti, cornea e congiuntiva
- Nella varietà nefropatica le manifestazioni cliniche d'esordio possono includere poliuria e polidipsia (difetto di concentrazione), ritardo di crescita, rachitismo, capelli biondi e cute ipopigmentata (difetto nella sintesi della melanina) e fotofobia
- L'accumulo di cisteina nei reni conduce a un progressivo danno renale, che porta a insufficienza renale completa alla fine del primo decennio di vita

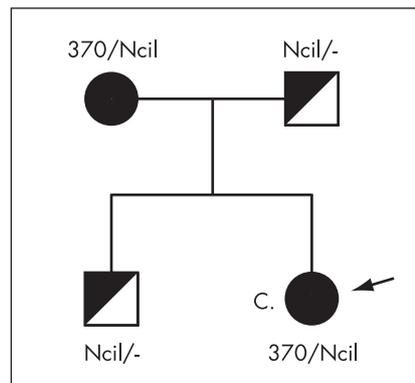
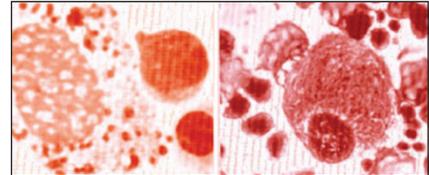


Figura 1. Albero genealogico della famiglia di C.

**Box 3 - MALATTIA DI GAUCHER**

- Deficit di  $\beta$ -glucosidasi acida (= idrolasi lisosomiale)
- Autosomica recessiva: gene Cr1
- Progressivo accumulo di substrati glicolipidici non degradati in cellule del sistema reticolo-endoteliale:
  - Splenomegalia con secondari *Piastrinopenia*: epistassi, facilità ecchimosi  
*Anemia*: astenia cronica
  - Epatomegalia  $\pm$  alterazioni test funzionalità epatica
  - 20% interessamento osseo – alterazioni radiologiche tipiche (deformità “a fiasco” di Erlenmeyer), dolore, fratture patologiche
  - Interessamento polmonare
  - Ritardo di crescita e sviluppo nelle forme ad esordio precoce
- Esistono 3 tipi, distinti in base al coinvolgimento del SNC:
  - tipo I** (forma cronica non neuropatica)
  - tipo II** (forma neuropatica acuta, mortale)
  - tipo III** (forma giovanile di Norbotten, neuronopatica subacuta)
- *Aspirato midollare*: reperto patognomonico, è la presenza della “cellula di Gaucher”, che ha un tipico aspetto a “carta stropicciata” per la presenza di inclusioni citoplasmatiche (Figura 2)
- *Follow-up*: emocromo (piastrinopenia, anemia), ecografia epatosplenica (per misurazione volumi), densitometria ossea (osteopenia) e RMN dei femori (infiltrazione del MO da parte delle cellule di Gaucher), visita oculistica (strabismo) e EEG (in caso di Gaucher tipo III)
- *Genetica*: l'allele N370S, anche in eterozigosi, è “protettivo”, in quanto è associato a una forma clinicamente più favorevole, senza compromissione del SNC<sup>5</sup>



**Figura 2.** Aspetto microscopico di cellula del sistema reticolo-endoteliale sana (a sinistra) e cellula di Gaucher (a destra).

la madre comincia ad accorgersi che M. aveva un “corpo deformato, più tozzo e largo al torace”, ma imputa il dato al divarcatore che la figlia porta per una displasia dell'anca. Nessuno segnala alcunché di anormale.

Intorno a un anno e mezzo di età la pediatra sospetta qualcosa di anomalo e consiglia una consulenza genetica, ma la bambina ha un altro episodio di polmonite che richiede un nuovo ricovero. Viene effettuata una consulenza genetica che porta alla diagnosi: mucopolisaccaridosi di tipo I (**malattia di Hurler**) (Box 4). La piccola viene avviata alla terapia enzimatica sostitutiva con *Aldurazyme* (laronidasi). Quando M., dopo circa un anno di terapia enzimatica, giunge al nostro Istituto per valutare un possibile trapianto di midollo osseo, ha 2 anni e mezzo; presenta i segni, seppur lievi, caratteristici della malattia: dismorfismo facciale, bozze frontali, radice nasale infossata, collo tozzo, torace allargato con gibbo leggero, mani leggermente tozze, ma piedi normali; si evidenziano inoltre strabismo divergente, lieve opacità corneale bilateralmente, ernia ombelicale ridicibile; ben evidente e grave è invece la compromissione neurologica, con importante ritardo neuromotorio e comportamentale rispetto all'età (a 2.5 anni presenta un'età mentale di 10-12 mesi); comunque dopo il primo anno di terapia, si evidenzia, a detta dei genitori, un miglioramento dello sviluppo psicomotorio, e una riduzione del dismorfismo facciale.

Purtroppo, nella malattia di Hurler la terapia enzimatica sostitutiva può arrestare e migliorare l'evoluzione della malattia in tutti gli organi meno che nel cervello; il trapianto di midollo osseo, invece, sostituendo i progenitori dei leucociti e dei macrofagi del paziente con quelli di un soggetto sano, è in grado di arrestare il progressivo deterioramento dell'attività cerebrale<sup>38,39</sup>.

In quest'ottica M. è stata recentemente sottoposta a trapianto di midollo osseo con successo.

È indubbio che il PdF non è in grado, da solo, di porre la diagnosi defini-

**Box 4 - MUCOPOLISACCARIDOSI DI TIPO I (MALATTIA DI HURLER)**

- Deficit enzima lisosomiale  $\alpha$ -L-ialuronidasi
- Autosomica recessiva (cromosoma 4)
- Esordio e diagnosi entro i primi 2 anni; evoluzione fatale generalmente nei primi 10 anni: alla nascita bambino normale, crescita accelerata nel 1° anno di vita, quindi ritardo di crescita e regressione della funzione mentale
- Clinica:
 

- Organomegalia	- Perdita dell'udito
- Opacità corneale	- Infezioni croniche delle vie respiratorie
- Lineamenti grossolani	- Valvulopatia cardiaca
- Allargamento della lingua	- $\uparrow$ Pressione endocranica
- Rigidità articolare	

La bambina, che è stata seguita presso il nostro Istituto con controlli periodici dapprima ogni 4-6 mesi poi annuali, per valutare l'evoluzione della sua malattia, è sempre stata bene; ha frequentato regolarmente l'asilo e poi la scuola, potendo effettuare una normale attività fisica. Negli anni, oltre alla persistente epatosplenomegalia e ai modesti segni di ipersplenismo (piastrine ai limiti, lievissima riduzione dell'Hb), si sono manifestati anche altri segni tipici della malattia di Gaucher: episodi di epistassi, ma rari e autolimitatisi, progressiva flessione della curva di accrescimento staturponderale (l'altezza è passata dal 75° percentile all'età di 5 anni, al 10°-25° a 10 anni, il peso dal 25°-50° percentile al 10°-25°), relativa osteopenia evidenziata alla densitometria ossea.

Per questi motivi all'età di 10 anni si de-

cide di iniziare la terapia enzimatica sostitutiva con *Cerezime* (imiglucerasi, forma modificata della  $\beta$ -glucocerebrosidasi), cui ha fatto seguito, come evidenziato dal follow-up effettuato negli anni successivi, una riduzione dei volumi epatico e splenico, con aumento dei valori di piastrine e Hb e, per quanto riguarda l'accrescimento, C. sta mantenendo il suo percentile di crescita.

**CASO 3 - DEFORMITÀ SCHELETRICHE E FACIES GROSSOLANA**

M. all'età di 1 mese subisce intervento per ernia crurale. Da quel periodo la madre segnala che la piccola “era sempre raffreddata con muco nasale”. All'età di 9 mesi viene ricoverata per polmonite; in quel periodo

## Problemi non correnti

tiva di una malattia rara, considerando che la maggior parte di esse necessita di indagini genetiche o molecolari disponibili soltanto in pochi centri specializzati. D'altro canto è possibile iniziare a definire i contorni della malattia con indagini laboratoristiche e strumentali che sono eseguibili ovunque,

e che possono far propendere fortemente per patologie ben precise e che possono far indirizzare i piccoli pazienti nei centri specializzati. Ovviamente gli esami saranno tanto più mirati quanto più forte sarà il sospetto clinico. Nella *Tabella II* sono riportate le indagini di prima istanza che anche il

PdF può effettuare in prima battuta e quelle di seconda istanza che confermano la diagnosi in caso di sospetto forte per una determinata patologia rara e che vengono effettuate nei centri specializzati. Una volta confermata la diagnosi, la "cura" consiste nella presa in carico da parte dei centri specialisti-

### INDAGINI IN CASO DI SOSPETTO PER ALCUNE MALATTIE RARE

Malattia	Indagini di prima istanza	Indagini di seconda istanza
<b>Cistinosi</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Sfix urine (PS basso, proteinuria, glicosuria)</li> <li>- Esame urine (ipernatriuria, iperkaliuria, iperbicarbonaturia, iperfosfaturia...)</li> <li>- Visita oculistica (cristalli di cistina nella cornea)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Misurazione del contenuto di cistina nei leucociti</li> <li>- Indagine molecolare diretta del DNA (cromosoma 17)</li> </ul>
<b>Malattia di Fabry</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Difficoltà a sopportare il calore e gli sforzi fisici (nausea, stordimento, cefalea o svenimenti)</li> <li>- Esame urine (microalbuminuria e proteinuria)</li> <li>- Visita dermatologica (angiocheratomi)</li> <li>- Visita oculistica (cornea verticillata, cataratta anteriore e posteriore, tortuosità dei vasi congiuntivali e retinici)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Dosaggio dell'attività enzimatica dell'<math>\alpha</math>-galattosidasi nei maschi</li> <li>- Ricerca di mutazioni del gene GLA (localizzato in Xq22) nelle femmine</li> </ul>
<b>Malattia di Gaucher</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Emocromo (anemia, trombocitopenia)</li> <li>- Fosfatasi acida (aumentata)</li> <li>- Ecografia addominale</li> <li>- Rx ossa femorali (deformazione a fiasco di Erlenmeyer)</li> <li>- Visita oculistica (strabismo, paralisi sopranucleare orizzontale nel senso di incapacità a seguire un oggetto sul piano orizzontale)</li> <li>- EEG (in caso di Gaucher tipo III)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Biopsia midollo osseo (cellula di Gaucher)</li> <li>- Attività della <math>\beta</math>-glucosidasi acida nei leucociti isolati (prelievo di sangue periferico) o in colture di fibroblasti (da frammento di cute)</li> <li>- Indagine molecolare diretta del DNA (cromosoma 1)</li> </ul>
<b>Glicogenosi tipo I</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Glicemia, lattato e lipidi (ipoglicemia con acidosi lattica)</li> <li>- Ecografia addome</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Somministrazione di glucagone o epinefrina (comportano piccolo o assente aumento della glicemia, aumento significativo lattato)</li> <li>- Biopsia epatica per valutazione attività glucosio-6-fosfatasi o traslocasi</li> <li>- Indagine molecolare diretta del DNA (cromosoma 17)</li> </ul>
<b>Mucopolisaccaridosi (Sindrome di Hurler)</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Rx ossea (disostosi multiple)</li> <li>- Test di screening con dosaggio mucopolisaccaridi (GAG) su raccolta urine 24 ore</li> <li>- Visita ORL</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Dosaggio enzima lisosomiale specifico (<math>\alpha</math>-L-ialuronidasi) nei GB, nel siero o in colture di fibroblasti (da frammento cutaneo)</li> <li>- Indagine molecolare diretta del DNA (cromosoma 4), quando è nota la mutazione nella famiglia</li> </ul>
<b>Malattia di Niemann-Pick</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Ecografia addominale</li> <li>- Rx torace (infiltrazione reticolare diffusa o finemente nodulare) e EGA (bassi valori di <math>pO_2</math> e dispnea sotto sforzo) (tipo B)</li> <li>- Visita oculistica (paralisi sopranucleare verticale nel senso di incapacità di volgere lo sguardo verso l'alto o verso il basso, macchie rosso ciliegia) (tipo A)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Biopsia midollo osseo</li> <li>- Attività della sfingomielinasi acida nei leucociti isolati per i tipi A e B (prelievo di sangue) o colorazione di philipine in colture di fibroblasti per il tipo C per evidenziare il colesterolo intracellulare (da frammento di cute)</li> <li>- Indagine molecolare diretta del DNA (cromosoma 11)</li> </ul>
<b>Osteogenesi imperfetta</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Rx ossea</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Biopsia cutanea per studio biochimico collagene usando colture di fibroblasti</li> <li>- Indagine molecolare diretta su DNA di leucociti</li> <li>- Fosfatasi alcalina sierica per dd con ipofosfatasia</li> </ul>
<b>Sindrome di Shwachman</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Emocromo (neutropenia costante o intermittente; piastrinopenia, anemia)</li> <li>- Indici di funzionalità pancreas esocrino (steatorrea, enzimi pancreatici sierici, dosaggio chimotripsina o elastasi fecale)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Indagine molecolare diretta del DNA (cromosoma 7)</li> </ul>
<b>Sindrome dell'X fragile</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Osservazione di ritardo mentale, macroorchidismo, facies sindromica</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Indagine molecolare diretta del DNA (cromosoma X)</li> </ul>

Tabella II

**Box 5 - IL PROBLEMA DEI FARMACI ORFANI**

Pochi pazienti significano anche pochi "clienti", sicuramente non abbastanza perché l'industria farmaceutica possa concentrarsi sulla ricerca dei farmaci cosiddetti orfani, in quanto privi di sponsor. Per avere un'idea delle risorse necessarie basti pensare che l'immissione di un farmaco sul mercato è preceduta in media da 7-12 anni di ricerca e da un investimento di 800 milioni di euro. Il risultato è che oggi esistono medicinali che curano non più di 350 malattie rare, lasciandone migliaia ancora senza rimedio. Qualcosa, tuttavia, si sta muovendo. L'Unione Europea ha approvato con il Regolamento 141/2000 la "European orphan medicinal product regulation", che ha portato alla nascita di un comitato per i farmaci orfani all'interno dell'Agenzia europea per i farmaci (EMA) e all'erogazione di incentivi di vario tipo, tra cui la concessione di un'esclusività di mercato della durata di 10 anni alle case farmaceutiche impegnate nella ricerca dei prodotti orfani. Guardando nello specifico alla legislazione italiana, poi, un passo avanti significativo è stato compiuto col decreto ministeriale 279 del 18 maggio 2001, che prevede l'istituzione di una rete nazionale dei presidi specializzati nelle prestazioni diagnostiche e terapeutiche<sup>40</sup>.

**Box 6 - SEI CONSIGLI PER IL PEDIATRA**

Per un paziente con una malattia rara<sup>41</sup> il pediatra dovrà:

**Diagnosticare.** Chiediti più frequentemente "Potrebbe essere una malattia rara?". Riconosci le deviazioni dai modelli comuni della malattia. Sii giudizioso nel testare anche per malattie a bassa prevalenza. Usa saggiamente le consulenze specialistiche per diagnosi precise.

**Assistere il paziente nella sua totalità.** Fornisci cure di qualità anche per i problemi di salute e le condizioni comuni non correlate alla patologia di base, incluse le attività preventive (per esempio, immunizzazione, screening, promozione della salute).

**Conoscere la malattia.** Informati per bene circa le malattie rare incontrate, compresi storia naturale, opzioni terapeutiche evidence-based, cura sistematica di lunga durata, problemi correlati e genetica. Cerca i servizi specialistici appropriati, i centri di eccellenza e le organizzazioni locali che offrono i servizi pertinenti.

**Autorizzare il paziente.** Incoraggia i pazienti e quelli che si prendono cura di loro a fare domande e assistili con le auto-cure e le decisioni da prendere.

**Sostenere la famiglia.** Contribuisci ai bisogni fisici, emozionali, psicologici, spirituali e sociali della rete di sostegno del paziente.

**Difendere.** Sostieni il percorso del paziente attraverso il servizio sociale e le burocrazie mediche, e interpreta le informazioni scritte e verbali.

**MESSAGGI CHIAVE**

□ Un'indagine EURORDIS, su 8 malattie rare, ha mostrato che in 1/4 dei casi l'attesa di una diagnosi corretta è > 5 anni; che almeno metà dei pazienti subisce in questo tempo terapie mediche o chirurgiche errate, e che in 3/4 dei casi la natura genetica della malattia non viene comunicata e una consulenza genetica non viene proposta.

□ Il potenziale terapeutico e le possibilità di porre una diagnosi certa sono invece straordinariamente cresciuti negli ultimi anni, sicché questi tempi non sono più accettabili.

□ Vengono forniti una serie di segnalazioni, dal ritardo di crescita e/o di sviluppo mentale al dolore, alle parestesie, alla citopenia, alla ipotonia, con relative ipotesi diagnostiche correlate. Inoltre viene proposta una lista di esami orientativi di prima e di seconda istanza.

partenza dell'iter diagnostico che prosegue presso centri specializzati, ma è sicuramente il punto di riferimento costante nella quotidianità dei piccoli pazienti, e deve quindi preparato a saper gestire e rispondere alle loro esigenze e problematiche.

È quindi indispensabile adeguare ai tempi le proprie conoscenze, non lasciarsi più sfuggire una malattia rara, e soprattutto cogliere i veri bisogni del bambino e della sua famiglia anche quando sembra trovarsi in situazioni molto difficili (Box 6)<sup>41</sup>.

ci e del PdF. Un ruolo determinante è svolto dalle Associazioni. Per poche malattie rare sono disponibili soluzioni e prospettive di arresto/miglioramento della evoluzione della malattia (trapianto di midollo, farmaci), anche se i progressi compiuti negli ultimi anni, tra luci e ombre, sono stati considerevoli (Box 5)<sup>40</sup>.

**CONCLUSIONI**

Il problema delle malattie rare risiede proprio nella loro rarità. Se da un lato è impensabile che un pediatra anche molto competente e studioso conosca le oltre 5000 diverse patologie che col-

piscono in Italia poche decine di pazienti ciascuna, dall'altro, però, è importante che almeno nei casi in cui il cerchio non quadra si consideri la possibilità di una malattia rara e ci si informi sulle possibilità diagnostiche a portata di mano.

Il pediatra si trova, ancora una volta, nella posizione di svolgere un ruolo chiave: il potenziale terapeutico è straordinariamente aumentato rispetto al passato e una diagnosi tempestiva può aumentare in modo significativo la qualità di vita del paziente e della sua famiglia, se la malattia è suscettibile di cura o di azione preventiva attraverso il consiglio genetico.

Il PdF può essere quindi il punto di

**Indirizzo per corrispondenza:**

Gianluca Tornese

e-mail: [jackpatch80@hotmail.com](mailto:jackpatch80@hotmail.com)

**Bibliografia**

1. Eurordis. What is a rare disease? European Organisation for Rare Diseases. [http://www.eurordis.org/article.php3?id\\_article=252](http://www.eurordis.org/article.php3?id_article=252).
2. Eurordis. EurordisCare2: survey of diagnostic delays, 8 diseases, Europe, European Organisation for Rare Diseases. [http://www.eurordis.org/article.php3?id\\_article=454](http://www.eurordis.org/article.php3?id_article=454).
3. Phillips WR, Zebras on the commons: rare conditions in family practice. *J Am Board Fam Pract* 2004;17(4):283-6.
4. Taruscio D, et al. Attività del Centro Nazio-

## Problemi non correnti

nale Malattie Rare dell'Istituto Superiore di Sanità. Notiziario dell'Istituto Superiore di Sanità 2006;19(10):3-10.

5. Nelson WE, Behrman RE, Kliegman RM. Nelson Textbook of Pediatrics 17th edition. WB Saunders Co. Philadelphia, 2004.

6. Ventura A, Gagliardo A, Berti I, Marchetti F. Che cosa deve sapere il pediatra delle malattie rare. *Medico e Bambino* 2003;22(5):292-307.

7. Odievre M. Clinical presentation of metabolic liver disease. *J Inherit Metab Dis* 1991;14(4):526-30.

8. Kaplan P, Andersson HC, Kacena KA, Yee JD. The clinical and demographic characteristics of nonneuronopathic Gaucher disease in 887 children at diagnosis. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2006;160(6):603-8.

9. Mnif K, Chabchoub A, Marrakchi Z, Ayachi R, Khrouf N. Wolman disease. *Arch Pediatr* 1994;1(7):663-6.

10. Odievre M. Clinical presentation of metabolic liver disease, *J Inherit Metab Dis* 1991, 14(4):526-30.

11. Nebbia G, Hadchouel M, Odievre M, Alagille D. Early assessment of evolution of liver disease associated with alpha 1-antitrypsin deficiency in childhood. *J Pediatr* 1983;102(5):661-5.

12. Yuce A, Kocak N, Gurakan F, Ozen H. Wilson's disease with hepatic presentation in childhood. *Indian Pediatr* 2000;37(1):31-6.

13. Imrie J, Wraith JE. Isolated splenomegaly as the presenting feature of Niemann-Pick disease type C. *Arch Dis Child* 2001;84(5):427-9.

14. Kansu E, Uner A, McArthur JR. A 5-year-old boy with hepatosplenomegaly. *Hematology* 2004;9(1):79-80.

15. Wong A, Ortiz-Neira CL, Reslan WA, et al. Liver involvement in Langerhans cell histiocytosis. *Pediatr Radiol* 2006;36(10):1105-07.

16. Rauch F, Glorieux FH. Treatment of children with osteogenesis imperfecta. *Curr Osteoporos Rep* 2006;4(4):159-64.

17. Elstein D, Itzhaki M, Mankin HJ. Skeletal involvement in Gaucher's disease. *Baillieres Clin Haematol* 1997;10(4):793-816.

18. Wuhl E, Haffner D, Offner G, Broyer M, van't Hoff W, Mehls O and European Study Group on Growth Hormone Treatment in Children with Nephropathic Cystinosis. Long-term treatment with growth hormone in short children with nephropathic Cystinosis. *J Pediatr* 2001;138(6):880-7.

19. Noto RA, Vijayaraghavan V, Timoshin A, Sansobrin D. Improved growth with growth hormone therapy in a child with glycogen storage disease Ib. *Acta Paediatr* 2003;92(8):977-9.

20. Wasserstein MP, Larkin AE, Glass RB, Schuchman EH, Desnick RJ, McGovern MM. Growth restriction in children with type B Niemann-Pick disease. *J Pediatr* 2003;142(4):424-8.

21. Panis B, Gerver WJ, Rubio-Gozalbo ME. Growth in treated classical galactosemia patients. *Eur J Pediatr* 2006;S22.

22. Guerci VI, Pittis MG, Ciana G, Nevjyel M, Addobbati R, Bembi B. La malattia di Anderson-Fabry in età pediatrica. *Medico e Bambino* 2003;22(5):309-13.

23. Bailey DB Jr, Skinner D, Sparkman KL. Discovering fragile X syndrome: family experiences and perceptions. *Pediatrics* 2003;111(2):407-16.

24. Walterfang M, Fietz M, Fahey M, et al. The neuropsychiatry of Niemann-Pick type C disease in adulthood. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci* 2006;18(2):158-70.

25. Kishnani PS, Hwu WL, Mandel H, Nicolino M, Yong F, Corzo D. Infantile-Onset Pompe Disease Natural History Study Group. A retrospective, multinational, multicenter study on the natural history of infantile-onset Pompe disease. *J Pediatr* 2006;148(5):671-76.

26. Davanzo R, Barth E, Demarini S. L'ipoglicemia neonatale. *Medico e Bambino* 2004;23(11):699-704.

27. Taroni F, Uziel G. Fatty acid mitochondrial beta-oxidation and hypoglycaemia in children. *Curr Opin Neurol* 1996;9(6):477-85.

28. Kolodny EH. Mucopolipidosis: clinical and genetic aspects. *Rev Neurol* 1998;27(156):337-41.

29. Arad M, Maron BJ, Gorham JM, et al. Glycogen storage diseases presenting as hypertrophic cardiomyopathy. *N Engl J Med* 2005;352(4):362-72.

30. Giglio L, Petaros P, Neri E, et al. Sindrome di Shwachman-Diamond: uno studio collaborativo. *Medico e Bambino* 2002;21(2):85-89.

31. Dror Y. Shwachman-Diamond syndrome. *Pediatr Blood Cancer* 2005;45(7):892-901.

32. Costello R, O'Callaghan T, Sebahoun G. Gaucher disease and multiple myeloma. *Leuk Lymphoma* 2006;47(7):1365-8.

33. Al-Trabolsi HA, Alshehri M, Al-Shomrani A, Shabanah M, Al-Barki AA. "Primary" pulmonary Langerhans cell histiocytosis in a two-year-old child: case report and literature review. *J Pediatr Hematol Oncol* 2006;28(2):79-81.

34. Alymlahi E, Dafiri R. Pulmonary involvement in Niemann-Pick type B disease. *J Postgrad Med* 2004;50(4):289-90.

35. Vicente MP, Pons M, Medina M. Pulmonary involvement in tuberous sclerosis. *Pediatr Pulmonol* 2004;37(2):178-80.

36. Pennesi M, Marchetti F, Crovella S, et al. A new mutation in two siblings with cystinosis presenting with Bartter syndrome. *Pediatr Nephrol* 2005;20(2):217-9.

37. Kleta R, Bernardini I, Ueda M, et al. Long-term follow-up of well-treated nephropathic cystinosis patients. *J Pediatr* 2004;145(4):555-60.

38. Boelens JJ. Trends in haematopoietic cell transplantation for inborn errors of metabolism. *J Inherit Metab Dis* 2006;29(2-3):413-20.

39. Cox-Brinkman J, Boelens JJ, Wraith JE, et al. Haematopoietic cell transplantation (HCT) in combination with enzyme replacement therapy (ERT) in patients with Hurler syndrome. *Bone Marrow Transplant* 2006;38(1):17-21.

40. Istituto Superiore di Sanità. Malattie rare, lo stato dell'arte in un convegno internazionale all'ISS, <http://www.iss.it/pres/focu/cont.php?id=585&lang=1&tipo=3>.

41. Knight AW, Senior TP. The common problem of rare disease in general practice. *Med J Aust* 2006;185(2):82-3.

[www.medicoebambino.com](http://www.medicoebambino.com)

**COLLABORA CON NOI - COMMENTA GLI ARTICOLI!**

*Medico e Bambino* offre a tutti i suoi lettori la possibilità di commentare i propri articoli, collegandosi al sito della Rivista ([www.medicoebambino.com](http://www.medicoebambino.com)); sezione "Scrivi a M&B, Commenta gli articoli". Il fine è quello di favorire l'instaurarsi di una proficua discussione dall'alto valore scientifico tra i lettori in primis, e tra i lettori e gli Autori stessi, collaboratori attivi di *Medico e Bambino*.

I commenti ricevuti saranno preventivamente vagliati da *Medico e Bambino* che ne valuterà la possibile pubblicazione, riservandosi un tempo massimo decisionale di 7 giorni lavorativi.

Tra i testi approvati, quelli che si distingueranno per originalità e valore scientifico potranno trovare spazio anche sulla Rivista cartacea.

*Medico e Bambino* ringrazia fin d'ora tutti coloro che abbracceranno questa opportunità e che contribuiranno ad approfondire importanti tematiche, rendendo il dibattito scientifico più proficuo e stimolante.