

Inverno 2022/23

Segreteria scientifica

Francesco Baldo,
Prisca Da Lozzo,
Laura De Nardi,
Sara Lega

Coordinamento scientifico

Egidio Barbi,
Irene Berti,
Giorgio Longo,
Federico Marchetti,
Giorgio Tamburlini,
Alessandro Ventura

Progetto grafico e impaginazione

Alice Paviotti

zero* diciotto

Il magazine di Medico e Bambino

Buongiorno futuro

2 **Questione di proporzioni**

Vosoritide: il primo farmaco efficace per il trattamento dell'acondroplasia.

Succede ai bambini

4 **Adolescenti che dormono poco**

Gli effetti su affettività e intelligenza.

5 **Iran, la rivoluzione**

delle donne e dei ragazzi

Appunti di pediatria

6 **Eosinofili difficili... da mandare giù**

Facciamo il punto sull'esofagite eosinofila.

Pillole

8 **Emicizumab**

Una rivoluzione nella cura dell'emofilia.

Questione di proporzioni

Vosoritide: il primo farmaco efficace per il trattamento dell'acondroplasia.

L'acondroplasia è la malattia genetica più spesso causa di nanismo sproporzionato. In sostanza, mentre il tronco di un soggetto affetto cresce normalmente, gli arti superiori e inferiori sono significativamente più corti rispetto alla media. Questa condizione colpisce circa 1 bambino su 25.000 ed è di solito causata da una mutazione de novo (quindi non ereditata dai genitori) sul gene FGFR3 (Medico e Bambino 2023;42(1):49-51).

FGFR3 è una proteina che regola negativamente la crescita dei condrociti, le cellule presenti a livello delle cartilagini di accrescimento: quando si attiva, la crescita dei condrociti si arresta. Nell'acondroplasia, essendo FGFR3 perennemente attivato, la proliferazione dei condrociti è da subito molto limitata, tanto che la diagnosi di malattia è possibile già in utero mediante ecografia prenatale.

L'acondroplasia però non è solo un problema di statura. L'alterata crescita ossea si esprime anche con altri segni e

sintomi, come lo sviluppo della stenosi del forame magno cervicale (che mette a rischio la vita del paziente), il ritardo nell'acquisizione delle tappe dello sviluppo psicomotorio, l'ipoacusia, le apnee nel sonno, la presenza di dolore cronico agli arti e alla schiena. Tutto ciò compromette la qualità di vita di questi bambini, significativamente ridotta rispetto ai loro pari età sani.

In passato nessun farmaco è risultato realmente utile nel trattamento di questa condizione. I risultati migliori sono stati ottenuti somministrando l'ormone della crescita (GH), che però era complessivamente poco efficace e solo nei primi due anni dall'avvio della terapia, senza migliorare la sproporzione tra tronco e arti. Parliamo, in sostanza, di un guadagno staturale complessivo di soli 3 cm. Come intuibile, anche gli interventi ortopedici di allungamento degli arti sono poco efficaci, e non risolvono nessuno dei problemi cronici della malattia.

Adesso è però finalmente disponibile un

farmaco destinato a cambiare la storia dell'acondroplasia: si chiama vosoritide. **Vosoritide** è un analogo del peptide natriuretico atriale di tipo C (CNP), una molecola che, al contrario di FGFR3, stimola la crescita e la proliferazione della cartilagine di accrescimento.

Il primo lavoro che ne ha descritto l'utilità è del *New England Journal of Medicine*.

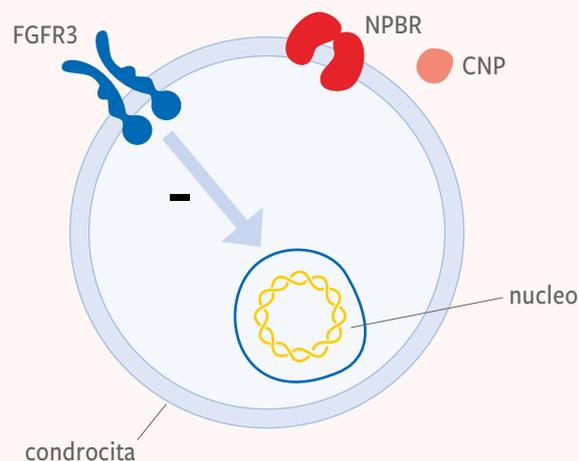
In 35 bambini con acondroplasia trattati con vosoritide si è assistito ad un accrescimento staturale di circa 1.5 cm per anno in più rispetto ai soggetti non trattati, che è rimasto stabile per tutta la durata dello studio (poco meno di 4 anni).

(NEJM 2019; 381:25-35).

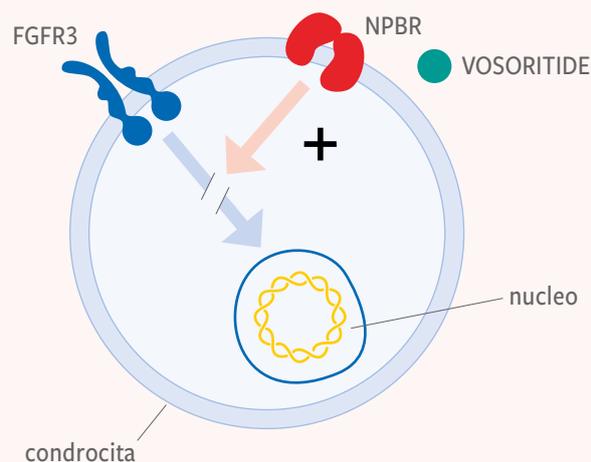
Macrocefalia
con bozza frontale

Brevità degli arti

Varismo severo



Acondroplasia non trattata. Essendo FGFR3 perennemente attivato, la proliferazione dei condrociti, le cellule presenti a livello delle cartilagini di accrescimento, è da subito molto limitata.



Acondroplasia trattata con vosoritide. Il farmaco stimola la crescita e la proliferazione della cartilagine di accrescimento.

Considerando che al momento un bambino può avviare questa terapia a partire dai 2 anni, possiamo stimare un guadagno staturale totale di circa 20 cm. Nello studio, il farmaco è stato complessivamente ben tollerato, e la maggior parte degli eventi avversi hanno riguardato il dolore in sede di iniezione (il farmaco prevede una somministrazione giornaliera sottocute). Gli ottimi risultati della terapia

sono stati confermati da un articolo su *Lancet*, in cui la popolazione trattata era di 119 bambini (*Lancet*, 2020 Sep). Non solo: a differenza del GH, vosoritide si è dimostrato efficace anche nel **migliorare la proporzionalità dei bambini affetti, e quindi riducendo il rapporto tra segmento superiore e segmento inferiore del corpo** (normalmente in favore del primo per la brevità delle gambe).

Dal 2022 vosoritide è finalmente disponibile anche in Italia e in Europa. Un grande passo per la cura dell'acondroplasia.

Adolescenti che dormono poco

Gli effetti su affettività e intelligenza.

Sebbene l'American Academy of Sleep Medicine abbia dichiarato che 9 è il numero minimo di ore di sonno necessarie per un bambino tra i 6 e 12 anni, i ragazzi di oggi dormono molto meno di così. Almeno il 25% dei ragazzi di 12 anni dichiara infatti di dormire meno delle nove ore di sonno notturne raccomandate (J Clin Sleep Med 2016; 12: 1549-61).

Che il processo di maturazione cerebrale dei bambini fosse influenzato dalla durata e qualità del loro sonno si sapeva. Molti studi hanno infatti descritto una correlazione diretta tra la carenza di sonno, la riduzione delle performance scolastiche e la compromissione del funzionamento sociale negli adolescenti.

Quello che non si sapeva, è che la carenza di sonno sarebbe in grado di determinare un cambiamento strutturale del cervello, con conseguenze apparentemente irreversibili sulle funzioni cognitive e sul comportamento.

È quanto riportato da uno studio pubblicato su *The Lancet* (Lancet

Child Adolesc Health 2022; 6:705-12) nell'ottobre 2022, che ha incluso più di 10.000 ragazzi di età compresa tra i 9 e 10 anni sottoposti a risonanza magnetica (RMN) cerebrale e a questionari volti ad indagare capacità cognitive, problemi comportamentali e di salute mentale. Nello studio i partecipanti sono stati distinti in due gruppi in base al numero di ore di sonno dichiarato (più o meno di 9 ore) e abbinati in base a sesso, etnia, stato puberale e status socio-economico per eliminare l'effetto dei possibili fattori confondenti.

Così facendo gli autori hanno osservato tra i due gruppi **una differenza significativa in termini di depressione, disturbi del pensiero, vocabolario ricettivo* ed intelligenza cristallizzata** (Vedi Figura)**. Quest'ultima, in particolare, era la più colpita, dal momento che i ragazzi che dormivano meno di 9 ore al tempo zero non mostravano alcun recupero della stessa a 2 anni, nonostante un numero maggiore di ore di sonno

nei mesi successivi.

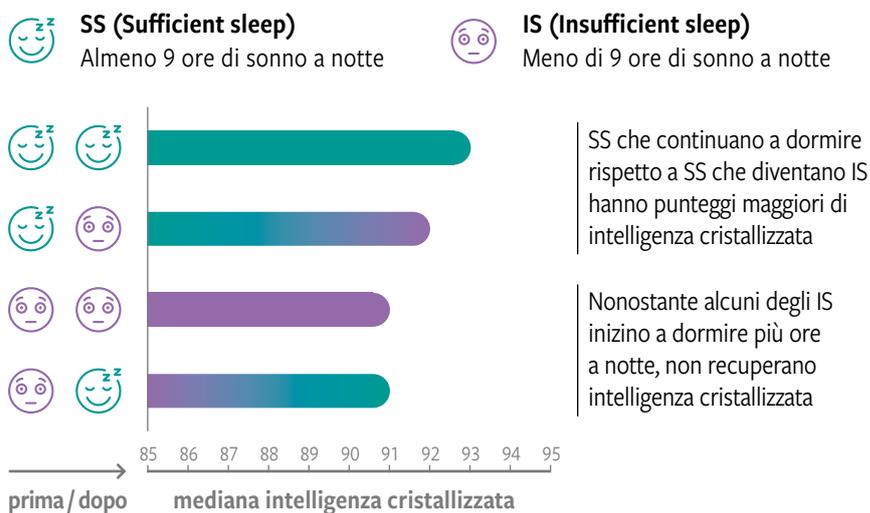
Analizzando le RMN cerebrali i ricercatori hanno inoltre descritto la presenza di specifiche modifiche strutturali e funzionali del cervello, tra cui la riduzione del numero di connessioni tra gangli della base e corteccia, che medierebbero gli effetti negativi della privazione di sonno sulle funzioni affettive e cognitive e che sembrerebbero essere persistenti nel tempo, poiché presenti anche a distanza di 2 anni di follow-up.

Quanto basta per conoscere il problema e proporre soluzioni. Un'ovvia possibilità potrebbe essere quella di andare a dormire prima, ma il ritmo circadiano dei ragazzi è ritardato rispetto alle età precedenti e successive, motivo per cui potrebbe essere ragionevole ritardare l'ingresso a scuola, come proposto dalla Società Americana di Pediatria che raccomanda di iniziare l'attività scolastica non prima delle 8:30 (Pediatrics 2014; 134(3): 642-649).

E voi, sapete quanto dormono i vostri ragazzi?

* Il **vocabolario ricettivo** di un individuo include tutte le parole che si riconoscono e si comprendono ascoltandole o leggendole.

** L'**intelligenza cristallizzata** è la capacità di utilizzare competenze, conoscenze ed esperienza per risolvere un determinato problema: è il prodotto di esperienze educative e culturali. Si contrappone, pur essendone in costante interazione, con l'intelligenza fluida, ovvero la capacità di risolvere problemi che prescindono dalle conoscenze apprese.



Iran, la rivoluzione delle donne e dei ragazzi

“Donna, vita e libertà”.

Questo il motto che negli ultimi mesi sta animando le proteste in Iran, a partire dal 16 settembre 2022 dopo la morte di Mahsa Amini, ventiduenne deceduta mentre era sotto la custodia della polizia morale per aver indossato in modo non corretto il velo tradizionale (hijab).

La protesta per i diritti delle donne in Iran si inserisce in un sistema politico e sociale complesso, totalitario e repressivo non solo nei confronti delle donne, ma anche delle minoranze etniche. Per questo la battaglia per i diritti delle donne è diventata battaglia per i diritti democratici e in prima linea ci sono ancora una volta loro: i ragazzi. Come nelle manifestazioni contro i cambiamenti climatici, anche in questo caso a far sentire la loro voce sono in particolare gli studenti delle scuole superiori.

I bilanci delle organizzazioni a difesa dei diritti umani parlano di più di

18.000 civili arrestati dall'inizio delle proteste, tra cui 646 studenti minorenni. Secondo un recente rapporto diffuso da Amnesty International 44 minori, tra cui 39 maschi e 5 femmine di età compresa tra i 2 e i 17 anni, sono stati uccisi dalle forze armate dall'inizio delle proteste a causa di ferite da arma da fuoco o percosse.

Alcune di queste uccisioni sarebbero avvenute nel corso di raid militari nelle scuole. Nel complesso, quasi il 15% delle vittime dall'inizio degli scontri è costituito da bambini e ragazzi.

Ma perché gli studenti sono percepiti come pericolosi tanto quanto le donne, o forse di più, e dunque colpiti in questa ondata di ribellione? La risposta a questa domanda corre sul web.

Il regime teme la visibilità che i giovani sono in grado di dare alla protesta grazie alla loro naturale padronanza nell'utilizzo dei social media (in particolare Instagram e TikTok), con cui poter creare contenuti immediati,

perlopiù brevi video, in grado di diventare “virali”, ovvero rapidamente rimbalzati e riproposti sul web con diffusione globale. Molti di questi contenuti vengono filmati dai ragazzi quando sono insieme a scuola. Uno dei video diffusi, ad esempio, mostra sette studentesse che insieme tolgono il velo e intonano un canto di libertà scritto alla lavagna; l'affronto, i loro capelli lunghi esposti, è in primo piano nella foto.

Il potere di queste ragazze e di questi ragazzi è dunque la loro voce, che oggi ha canali nuovi su cui poter raggiungere altri giovani nella loro situazione, dando loro il coraggio di esprimersi, ma anche giovani in altre parti del mondo, che possono dare risonanza alla loro protesta.

Sui social media, lì dove il potere del regime non arriva, si sta combattendo una battaglia generazionale. “Ragazzi, vita e libertà!”



Eosinofili difficili... da mandare giù

Facciamo il punto sull'esofagite eosinofila.

Che cosa è l'esofagite eosinofila?

L'esofagite eosinofila (EoE) è una malattia infiammatoria dell'esofago cronica recidivante, caratterizzata dall'infiltrazione di un particolare sottotipo di cellule immunologiche, gli eosinofili, nella mucosa esofagea.

Quando sospettarla, ovvero, come si presenta un bambino con questa malattia?

Nel bambino di età scolare e nell'adolescente il sintomo tipico è la disfagia, ovvero la sensazione di difficoltà e/o dolore alla deglutizione e al passaggio del cibo, avvertita in particolare per i cibi solidi. In alcune occasioni la disfagia si può presentare acutamente con impatto esofageo, che avviene quando il bolo alimentare rimane bloccato dove l'esofago è ristretto a causa dell'infiammazione o di un esito cicatriziale, determinando un'ostruzione completa del lume. Nel bambino piccolo l'EoE può manifestarsi con sintomi aspecifici: rifiuto del cibo, vomito ripetuto e conseguente scarsa crescita.

Quanto è frequente e chi è colpito?

L'EoE riguarda fino a 1 persona su 1000. È più frequente nei maschi e nei soggetti atopici. In età pediatrica più della metà dei soggetti con EoE ha una storia personale o familiare di allergia (in particolare rinocongiuntivite allergica, broncospasmo, allergia alimentare).

Quali accertamenti eseguire?

Per porre diagnosi è necessaria l'esofago-gastro-duodenoscopia (EGDS) con biopsia. Sono tipici di EoE la presenza di edema della mucosa, placche biancastre, solchi lineari, anelli e restringimenti del lume dell'esofago.

La presenza all'esame istologico di 15 o più eosinofili per campo ad alto ingrandimento (HPF, High Power Field) è diagnostica.

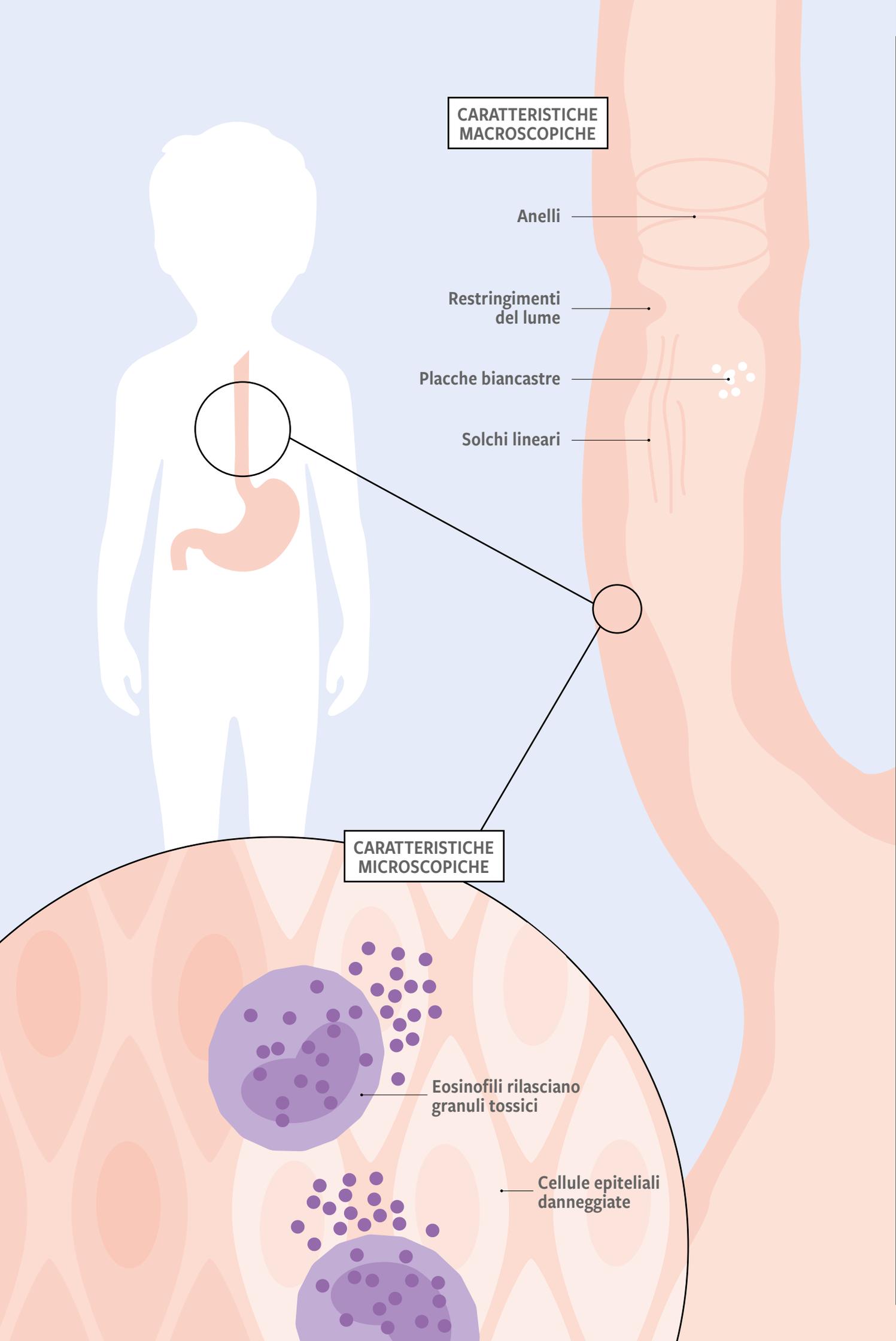
Quali terapie per l'esofagite eosinofila?

Ci sono diverse opzioni utilizzate sia per spegnere la malattia che per mantenerla in remissione nel lungo termine. I corticosteroidi topici sono molto efficaci e risolvono l'infiammazione nel 60-70% dei casi; sono facili da usare a tutte le età e sono in genere la scelta nei casi in cui l'infiammazione è più severa. Le formulazioni più utilizzate sono la budesonide viscosa e il fluticasone spray "fatto male", cioè deglutito anziché inalato. (Am J Gastroenterol. 2016 Aug;111(8):1187-97). Gli inibitori di pompa protonica (PPI), un tempo non considerati utili nell'EoE (tanto che la risposta al PPI veniva utilizzata per porre una diagnosi alternativa di esofagite da reflusso gastroesofageo) sono recentemente stati rivalutati come terapia per l'EoE, dal momento che possono risolvere l'infiammazione eosinofila nel 40-50% dei soggetti trattati. La loro efficacia è stata osservata in particolare in soggetti adolescenti e

con infiammazione esofagea lieve. (Ann Allergy Asthma Immunol. 2012 May;108(5):363-6).

Un'ulteriore opzione è la terapia dietetica, che consiste nell'eliminazione degli alimenti contenenti gli antigeni alimentari che più spesso fungono da innesco dell'infiammazione eosinofila. La terapia dietetica più impiegata prevede l'eliminazione di 6 alimenti (latte, uovo, frumento, soia, pesce, frutta a guscio), ha una efficacia sovrapponibile agli steroidi topici, ma è difficile da attuare nella vita di tutti i giorni ed è associata a ridotta qualità di vita e scarsa aderenza sul lungo termine (J Allergy Clin Immunol. 2018 Apr;141(4):1365-1372).

Una nuova frontiera terapeutica nei casi di EoE refrattari alle terapie convenzionali è costituita dai farmaci biologici, di cui si parla anche nel recente approfondimento di *Medico e Bambino* (Medico e Bambino 2022;41(9):583-587). In particolare, Dupilumab, anticorpo monoclonale in grado di bloccare la via di segnale dell'interleuchina 4 e dell'interleuchina 13, entrambe citochine coinvolte nell'infiammazione di tipo 2, centrale nella patogenesi dell'EoE e di altre patologie Th2-mediate (N Engl J Med. 2022 Dec 22;387(25):2317-2330).



**CARATTERISTICHE
MACROSCOPICHE**

Anelli

Restringimenti
del lume

Placche biancastre

Solchi lineari

**CARATTERISTICHE
MICROSCOPICHE**

Eosinofili rilasciano
granuli tossici

Cellule epiteliali
danneggiate

Emicizumab

Una rivoluzione nella cura dell'emofilia.

Intervista al prof. Ugo Ramenghi, Università di Torino

Cos'è l'emofilia A?

L'emofilia A è una malattia genetica X-linked in cui non viene prodotto in quantità adeguate il fattore VIII della coagulazione. Questa molecola, unendosi al fattore IX, determina l'attivazione del fattore X, che trasforma la protrombina in trombina, proteina chiave nella produzione del coagulo ematico che permette di arrestare un potenziale sanguinamento. Nei soggetti maschi affetti da emofilia A, dove questo meccanismo non si verifica, i sintomi tipici sono la comparsa di ematomi, a volte massivi anche per traumi banali, e di ematriti, cioè sanguinamenti all'interno delle articolazioni, che sul lungo periodo comportano l'impossibilità a camminare.

Come funziona?

Emicizumab è un anticorpo monoclonale che legandosi al fattore IX, quando questo è attivato, determina l'attivazione del X anche in assenza del fattore VIII.

Chi è eleggibile al trattamento e come si somministra?

Possono avere accesso tutti i soggetti con emofilia A grave. La terapia viene somministrata per via sottocutanea, inizialmente una volta a settimana e successivamente ogni 7, 14 o anche 28 giorni.

Perché è un farmaco innovativo?

Perché la terapia dell'emofilia A si basava sulla somministrazione endovenosa del fattore VIII ricombinante, identico al nostro fattore VIII e quindi in grado di vicariarlo. Nel 30% dei casi, però, l'esposizione a questa molecola induce la formazione di anticorpi

inattivanti che ne bloccano l'attività, ponendo il paziente nuovamente a rischio di sanguinamento. Prima di emicizumab, le uniche alternative terapeutiche erano i cosiddetti "agenti bypassanti", molecole in grado di attivare direttamente la protrombina, o la somministrazione di altissime dosi di fattore VII attivato, in grado di attivare direttamente il fattore X. Entrambi sono però gravati da un'efficacia non sempre ottimale e dalla necessità di infusioni endovenose ripetute.

Per rendere l'idea di come emicizumab abbia cambiato la storia dell'emofilia A è sufficiente riportare i risultati dello storico lavoro pubblicato sul New England Journal of Medicine (NEJM, 2017:809-818). In una popolazione di 109 soggetti emofilici con autoanticorpi inattivanti, il gruppo trattato con emicizumab ha presentato una media di 3 episodi di sanguinamento l'anno, mentre i pazienti che non lo hanno ricevuto ne hanno

presentati in media 23. Inoltre, nel gruppo trattato, ben 22 pazienti non hanno avuto nemmeno un singolo episodio di sanguinamento. Questi ottimi risultati sono stati confermati anche nella popolazione priva di fattori inattivanti e in gruppi di studio sempre più numerosi, con un profilo di sicurezza buono e minimi effetti collaterali (NEJM, 2018; 379:811-822). Emicizumab è autorizzato anche in età pediatrica, ma solo per la forma grave (attività del fattore VIII minore dell'1%). I medici del nostro centro emofilia sono commossi nel vedere i piccoli, in profilassi dalla diagnosi, gattonare e giocare con i fratelli e i ragazzi più grandi, fare sport prima impensabili, o anche solo poter giocare tranquillamente a calcio.

Emicizumab, quindi, funziona, è facile da somministrare e consente ai pazienti affetti da emofilia A grave una vita pressoché normale. Insomma, una vera rivoluzione.

