

La Giornata  
Mondiale delle  
Malattie Rare  
in Toscana



Mostra il tuo **supporto**  
per le malattie rare

**27 febbraio 2020**

Auditorium di Sant'Apollonia, Firenze

**Progetti innovativi per le malattie rare**  
**Abstract**



## Progetti innovativi per le malattie rare

---

### Screening neonatale esteso e progetti pilota per nuove patologie rare

#### ***Immunodeficienze Primitive (IDP)***

***Clementina Canessa***

*Immunologia pediatrica, AOU Meyer, Firenze*

#### **Abstract**

Le immunodeficienze primitive severe sono un gruppo di malattie rare che comportano un grave rischio di contrarre malattie infettive con severe complicanze e alta mortalità nei primi mesi di vita.

Dal 2010 il Laboratorio di Immunologia ha avviato un innovativo progetto di screening neonatale mediante spettrometria Tandem massa-metodo utilizzato per lo screening delle malattie metaboliche-per le forme di ADA e PNP SCID. Tale metodo è stato in seguito brevettato. Dal 2012 il Laboratorio ha avviato inoltre un progetto pilota di screening neonatale di tutte le SCID mediante dosaggio di TREC e KREC in biologia molecolare.

Da ottobre 2018 lo screening neonatale per immunodeficienze primitive è diventato realtà per tutti i nuovi nati nella regione Toscana. Dal suo avvio sono stati identificati precocemente situazioni cliniche particolari, di cui alcune inquadrabili in noti deficit immunitari, e altre per cui sono in corso approfondimenti e che saranno oggetto di ricerca a carattere multidisciplinare. E' auspicabile quindi che in futuro lo screening non solo servirà a salvare la vita dei piccoli pazienti ma anche ad apportare un contributo scientifico nell'ambito delle immunodeficienze primitive.

## Progetti innovativi per le malattie rare

### Screening neonatale esteso e progetti pilota per nuove patologie rare

#### **Screening neonatale per l'atrofia muscolare spinale: da uno studio pilota in Lazio e Toscana verso l'inclusione negli screening nazionali obbligatori**

**Francesco Danilo Tiziano\*, Daniela Lauro°**

*\*Istituto di Medicina Genomica Università Cattolica Sacro Cuore, Roma; °Presidente Associazione Famiglie SMA Onlus*

#### **Abstract**

L'atrofia muscolare spinale (SMA) viene classificata in tre forme (I-III) in base ad età di esordio e massima acquisizione motoria. Si tratta di una condizione geneticamente determinata con un'incidenza di 1/7000 circa ed una frequenza dei portatori sani superiore al 3%. Tutte le forme di SMA presentano un burden sociale e familiare estremamente elevato, legato all'entità della disabilità motoria. Indipendentemente dalla gravità, il 98% circa dei pazienti presenta l'assenza omozigote del gene SMN1. La gravità della condizione è almeno in parte modulata da un gene quasi identico ad SMN1, SMN2, il cui numero di copie è variabile (da 1 a 4): i pazienti più gravi hanno in genere un numero inferiore di copie. Il test genetico basato sull'identificazione dell'assenza di SMN1 presenta sensibilità elevata (98%), specificità assoluta e costi contenuti. La determinazione del numero di copie di SMN2 consente di prevedere la gravità clinica con un'accuratezza dell'80% circa.

Spinraza® è il primo trattamento efficace registrato nel 2017: è stato dimostrato che l'inizio del trattamento in fase pre-sintomatica è più efficace di quello in fase avanzata di malattia, tanto da consentire uno sviluppo motorio pressoché normale anche in bambini con diagnosi predittiva di SMA I.

La SMA è pertanto un candidato ideale per gli screening di popolazione, esigenza diventata ormai inderogabile. Per questa ragione, abbiamo intrapreso uno screening neonatale pilota della durata di due anni, coinvolgendo i Centri Nascita di Lazio e Toscana. Il primo neonato è stato arruolato a settembre 2019: ad oggi, sono stati testati oltre 15000 neonati. L'adesione delle famiglie è stata superiore al 90%.

Stimiamo di arruolare circa 120.000 neonati, di cui circa 20 affetti da SMA (l'80% dalle forme gravi). L'identificazione precoce dei bambini affetti, prima della comparsa dei segni clinici della condizione, consentirà di avviarli precocemente al trattamento, consentendo di massimizzare il risultato della terapia.

Questo studio è finanziato da Biogen Pharmaceuticals e supportato dalle Regioni Lazio e Toscana e dall'Associazione Famiglie SMA.

## Progetti innovativi per le malattie rare

### Screening neonatale esteso e progetti pilota per nuove patologie rare

#### ***Il razionale per lo screening Neonatale nella Leucodistrofia Metacromatica (MLD)***

***Giancarlo La Marca\**, *Guido De Barros*<sup>°</sup>**

*\*Responsabile Laboratorio di screening neonatale, biochimica e farmacologia, AOU Meyer, Firenze;*

*°Presidente FORUM delle Associazioni Toscane Malattie Rare*

#### **Abstract**

La Leucodistrofia Metacromatica (MLD) è una rara malattia da accumulo lisosomiale ad esito invariabilmente infausto, più comunemente causata da mutazioni a carico del gene codificante per l'arilsulfatasi A (ARSA), caratterizzata da deficit del corrispettivo enzima che causa una grave e progressiva demielinizzazione a carico del sistema nervoso centrale e periferico. La prevalenza della malattia è stimata in 1:100.000, e lo stato di portatore 1:100 (Kolodny et al.2001; Lugowska et al.2011). Si riconoscono quattro varianti cliniche definite in base all'età di esordio dei sintomi: forma tardo-infantile (Late Infantile, LI); forma giovanile precoce (Early Juvenile, EJ) e giovanile tardiva (Late Juvenile, LJ); forma dell'adulto (Adult Disease, AD). L'ospedale Meyer con il contributo della associazione Voa Voa! Onlus - Amici di sofia si propone di estendere lo screening neonatale per i neonati toscani alla Leucodistrofia Metacromatica (MLD) in quanto MLD soddisfa i criteri WHO per essere malattia candidata allo screening neonatale di popolazione (Wilson et al. 1968):

- esistono delle alterazioni di laboratorio bene evidenti alla nascita;
- esiste una terapia idonea, che è tanto più efficace quanto più precocemente viene iniziata;
- il bambino non trattato o trattato tardivamente ha esiti permanenti, disabilità gravi o elevata mortalità, mentre il bambino trattato con la terapia idonea e tempestiva non mostra o riduce significativamente le complicanze correlate alla patologia e migliora la sopravvivenza.

Inoltre patologie come la MLD sembrano essere candidate ideali alla introduzione nei pannelli di screening neonatale sulla base della legge 167 in base a cui sono candidabili patologie per le quali la letteratura riporta evidenze scientifiche che una diagnosi precoce, in età neonatale, comporta un vantaggio in termini di accesso a terapie in avanzato stato di sperimentazione. Fino ad oggi, nonostante i recenti sviluppi sul fronte terapeutico, la maggior parte dei pazienti viene diagnosticata in fase sintomatica, il che riduce notevolmente le possibilità di trarre beneficio dalla terapia. Ad oggi infatti è solo con la diagnosi di un caso indice in famiglia, che è possibile diagnosticare bambini affetti, in fase pre-sintomatica, un evento poco frequente. L'efficacia terapeutica risulta essere maggiore quando il deficit enzimatico di ARSA viene corretto prima dell'instaurarsi dei danni da demielinizzazione centrale e periferica, così da sfruttare la plasticità neuronale infantile (Sessa et al.2016). Infatti è stato recentemente dimostrato che la terapia genica con cellule staminali ematopoietiche, che corregge il difetto enzimatico con un'espressione di ARSA con livelli superiori alla norma è in grado di bloccare la progressione della malattia nelle forme precoci di MLD. Il trapianto allogenico di cellule staminali ematopoietiche può ritardare la progressione della malattia in alcune forme ma i risultati non sono consistenti. La diagnosi precoce, in fase pre-sintomatica in età neonatale risulta quindi fondamentale per identificare i pazienti eleggibili per il trattamento, tuttavia mancano ancora dei programmi di screening neonatale per la MLD. Lo screening neonatale consentirebbe di riconoscere i bambini affetti e trattarli in epoca pre-sintomatica migliorando le aspettative di vita e di sviluppo neuromotorio e l'efficacia terapeutica. Un programma di screening neonatale consentirebbe secondariamente di identificare eventuali soggetti affetti non ancora diagnosticati anche nel nucleo familiare allargato del neonato in esame rendendo accessibili precocemente le cure anche per tali soggetti. Inoltre il programma consentirebbe la stima della reale incidenza della malattia, nonché adeguata consulenza genetica alle famiglie.

## Progetti innovativi per le malattie rare

---

### ***Un nuovo traguardo in Toscana per la terapia genica: il trattamento delle degenerazioni retiniche ereditarie***

***Andrea Sodi\*, Ilaria Passerini\*\****

*\*Responsabile Centro di Riferimento Regionale Degenerazioni Retiniche Ereditarie, AOU Careggi, Firenze - Coordinatore regionale malattie degli organi di senso; \*\*SOD Diagnostica Genetica, AOU Careggi, Firenze*

#### **Abstract**

La terapia genica consiste nella introduzione di materiale genetico esogeno all' interno di un organo per il trattamento di una patologia genetica. In oftalmologia tale trattamento è stato studiato prevalentemente per malattie retiniche recessive in cui il materiale genetico introdotto dall' esterno sostituisce quello malfunzionante del paziente nel codificare una determinata proteina impegnata nella funzione visiva. Attualmente sono in corso vari studi clinici di terapia genica per il trattamento di malattie retiniche ereditarie ma solo una terapia ha completato tutte le fasi di sperimentazione ed è stata approvata per la cura dei pazienti (nome commerciale Luxturna). Si tratta della terapia genica per le malattie degenerative retiniche associate a mutazioni bialleliche del gene RPE65 (sostanzialmente forme di amaurosi di Leber e di retinite pigmentosa). La selezione dei pazienti idonei al trattamento costituisce certamente una problematica difficile. In linea di massima il trattamento è indicato per pazienti con mutazioni patogene del gene RPE65 e con una sufficiente quantità di cellule retiniche vitali residue.

## Progetti innovativi per le malattie rare

---

### **Ematoidrosi**

**Marzia Caproni\*, Alberto Corrà°, Lavinia Quintarelli°**

*\*SOS Malattie Rare Dermatologiche, Azienda USL Toscana Centro, Firenze - Coordinatore regionale Malattie Rare della pelle e del tessuto sottocutaneo; °Dip.to Scienze della Salute, Sezione Dermatologia, USL Toscana Centro, Università di Firenze*

### **Abstract**

L'ematoidrosi è una rarissima condizione che si manifesta con episodi autolimitanti di escrezione di fluido ematico da cute o mucosa intatte. Gli individui affetti risultano essere spesso di sesso femminile in epoca infantile-adolescenziale, mentre le aree anatomiche più spesso interessate sono il distretto testa-collo e i palmi delle mani. I casi riportati sinora in letteratura suggeriscono stati emozionali intensi come principali triggers, mentre le cause restano ad oggi sconosciute. Tuttavia negli ultimi 10 anni l'attenzione della comunità scientifica si sta facendo più viva cercando di dare una risposta a questa misteriosa malattia. Le ipotesi patogenetiche finora proposte prendono in considerazione, da uno spasmo dei capillari che circondano le ghiandole sudoripare con successiva rottura dei capillari e passaggio ematico nei dotti delle ghiandole sudoripare, ad una vasculite dei vasi dermici. Ad oggi, anche alla luce dei limitati risultati degli studi anatomopatologici, la diagnosi rimane di esclusione. Sono in corso studi genetici sulle pochissime famiglie fino ad ora diagnosticate in collaborazione con l'Università di Messina. Presentiamo due casi di ematoidrosi afferiti presso la SOS Malattie Rare Dermatologica della USL Toscana Centro, descrivendo il percorso diagnostico intrapreso dai pazienti dopo un'attenta analisi del loro corteo sintomatologico e i risultati ottenuti dopo le prime terapie. Il primo caso, pubblicato in data 23 ottobre 2017 su una rivista scientifica internazionale [Canadian Medical Association Journal](http://www.cmaajournal.com) (CMAJ) è stato ripreso da numerosissime testate nazionali e internazionali e in poche ore ha fatto il giro del mondo.

<https://www.cnn.com/2017/10/24/health/sweating-blood-case-study>  
<http://www.cbc.ca/news/health/blood-cmaj-health-hematohidrosis-disease-1.4365126>  
<https://www.theguardian.com/world/2017/oct/23/sweating-blood-hematohidrosis-canada>  
[http://www.huffingtonpost.it/2017/10/25/a-firenze-una-ragazza-di-21-anni-suda-sangue-dalle-mani-e-dal-viso-e-un-caso-di-ematoidrosi-malattia-rarissima\\_a\\_23254931/](http://www.huffingtonpost.it/2017/10/25/a-firenze-una-ragazza-di-21-anni-suda-sangue-dalle-mani-e-dal-viso-e-un-caso-di-ematoidrosi-malattia-rarissima_a_23254931/)  
<http://www.cosmopolitan.com/health-fitness/a13083173/hematohidrosis-sweat-blood/>  
<http://www.repubblica.it/salute/2017/10/24/news/lo-strano-caso-della-ragazza-che-sanguinava-dal-viso-e-dalle-mani-179225761/>  
<http://247.libero.it/rfocus/33257329/1/suda-sangue-dal-viso-e-dalle-mani-21enne-afflitta-da-una-rara-malattia/>  
<https://www.ilfattoquotidiano.it/2017/10/24/sangue-dal-volto-e-sulle-mani-ma-nessuna-lesione-caso-rarissimo-di-ematidrosi-su-ragazza-di-21-anni/3933131/>  
<https://www.living.com.ng/woman-sweats-blood-face-hands>  
<https://www.osservatoriomalattierare.it/attualita/12844-ematoidrosi-trattata-a-firenze>  
[truthwatchers.com/christ-sweat-great-drops-blood](http://truthwatchers.com/christ-sweat-great-drops-blood)  
<https://grandrapidsbulletin.com/2017/10/31/woman-sweats-blood>  
<https://cnnphilippines.com/world/2017/10/25/The-woman-who-sweats-blood>  
<https://www.washingtonpost.com/news/to-your-health/wp/2017/10/24/the-rare-case-of-a>  
<https://www.bing.com/search?q=sweats+blood+marzia+caproni&q=HS&pq=sweats+blood+marzia+caproni&sc=1-27&cid=526BAB2E7EAE4A75B16C0C1FDDEDE320&FORM=QBRE&sp=1>

**sweats blood Marzia Caproni:13400 risultati**

lo studio: <http://www.cmaj.ca/content/189/42/E1314>

## Progetti innovativi per le malattie rare

---

### ***Patient-Reported Outcome Measures nell'Amiloidosi Cardiaca da Transtiretina Wild-Type e Variante: lo Studio ITALY***

***Giuseppe Vergaro, Michele Emdin***

*UOC Cardiologia e Medicina Cardiovascolare, Fondazione Toscana G.Monasterio, Scuola Superiore Sant'Anna, Pisa*

#### **Abstract**

Specific, standardized, comprehensive, universally accepted Patient-Reported Outcome Measures (PROMs) are currently lacking for variant and wild-type cardiac transthyretin amyloidosis (v-ATTR/wt-ATTR). We aim to create two scores providing a cumulative assessment of cardiac involvement, peripheral neuropathy and comorbidities, and their impact on the quality of life.

In the setting of a nationwide collaboration involving 5 main Italian referral centers (in Bologna, Firenze, Pavia, Pisa and Messina), a panel will be created, including experts of ATTR cardiomyopathy, neurologists, geriatricians, health management specialists, as well as patients with either v-ATTR or wt-ATTR cardiomyopathy.

The most clinically relevant domains for patients (such as physical limitations, symptoms, self-efficacy and knowledge, social interference, quality of life, age-related issues, social and family environment, frailty, comorbidities) will be identified. Two sets of 25 items (one for variant and another for wild-type ATTR cardiomyopathy) will be created in collaboration with patients. Questions will be formatted for gender neutrality, clarity, interpretability, and possible foreign language translations. PROMs scores will be validated through administration to around 250 consecutive outpatients. Score performance will be evaluated in terms of internal consistency, response to clinical changes, comparison with conventional clinical measures. The time needed for completion, the clarity of questions and the need for assistance from a family caregiver will be evaluated.

This project will hopefully lead to the identification of disease-specific metrics that may serve as a clinically meaningful outcome in cardiovascular research, patient management, and quality assessment.



## Progetti innovativi per le malattie rare

---

### **Fattori prognostici predittivi di risposta al trattamento delle pneumopatie infiltrative diffuse (PID)**

**Sara Tomassetti**

*Dipartimento di Medicina Sperimentale e Clinica, AOU Careggi, Firenze - Medicina polmonare, Ospedale G.B. Morgagni, Forlì*

#### **Abstract**

**BACKGROUND:** Le PID sono un gruppo eterogeneo di malattie polmonari rare per le quali oggi esistono limitate opzioni terapeutiche. La più frequente è la fibrosi polmonare idiopatica (IPF), una patologia letale che viene tratta con farmaci ad alto costo (antifibrotici) che permettono di rallentare la progressione di malattia. L'indicazione all'uso di tali farmaci potrebbe essere ampliata in un futuro prossimo, sulla base dei risultati di recenti TRIAL clinici che hanno dimostrato come gli antifibrotici siano efficaci nel rallentare anche la progressione di altre PID fibrosanti. Tuttavia molti aspetti relativi alla efficacia terapeutica ed alle indicazioni restano da chiarire. Gli antifibrotici rallentano la progressione delle PID fibrosanti in pazienti che già trattati con regimi alternativi agli antifibrotici con documentata progressione nonostante terapia<sup>1</sup> ed in pazienti con PID non classificabile<sup>2</sup>. Tuttavia anche i trattamenti convenzionali (steroidi ed immunosoppressori) si sono rivelati efficaci come terapia di prima linea in una proporzione variabile di pazienti valutati in studi per lo più retrospettivi. Nessuno studio ha mai valutato l'importanza degli aspetti anatomopatologici e molecolari su tessuto nel predire la risposta terapeutica, ma grazie alla recente introduzione della criobiopsia transbronchiale<sup>3</sup>, si apre la possibilità di avere dati istologici che in passato erano difficili da ottenere. In conclusione ad oggi resta da chiarire quali siano i fattori predittivi della risposta ai regimi terapeutici convenzionali e quindi l'indicazione all'inizio di una eventuale linea di terapia con antifibrotici ab initio.

**OBIETTIVI:** L'obiettivo primario dello studio è individuare i predittori di risposta al trattamento standard (antifibrotici per la IPF; steroidi associati ad immunosoppressori per le altre PID fibrosanti). Obiettivi secondari: 1) individuazione di predittori di evolutività delle PID (distinzione tra pazienti rapidi e lenti progressori); 2) ridefinizione dei criteri di progressione di PID; 3) ridefinizione degli attuali criteri diagnostici (individuazione di endotipi e fenotipi comuni alle attuali categorie diagnostiche).

**METODO:** studio pragmatico (real life), di coorte, prospettico, multicentrico. Variabili prese in esame: funzionalità polmonare (%FVC e %DLco), dati clinico demografici (età, genere, fumo, esposizione, familiarità), dati laboratoristici (autoimmunità, precipitine, LDH, KL-6), mutazioni geniche (telomeri, MUC5B), presenza di pattern UIP (radiologico o istologico su criobiopsia), reperti anatomopatologici ancillari (granulomi, infiltrato linfoide, fibrosi bronchiolocentrica, bridgingfibrosis - criobiopsia), marcatori molecolari tissutali su criobiopsia (tenascina, laminina, CK8-18, CK 5-6, p16, p21, HSP-27, alfa-sma, MUC5B, MUC5AC, CD-68, cat K, PDL-1).

Trattamento standardizzato con antifibrotici per i pazienti con diagnosi di IPF e steroidi combinati ad immunosoppressori nelle altre PID fibrosanti.

**RILEVANZA DELLO STUDIO:** Lo studio è volto ad identificare quali pazienti affetti da IPF o PID fibrosanti abbiano maggiore probabilità di risposta terapeutica agli attuali regimi di trattamento. L'identificazione del paziente "responder" permetterebbe di chiarire l'indicazione all'utilizzo dei farmaci attualmente usati come terapia di prima linea consentendo una migliore selezione dei pazienti. Questo eviterebbe di esporre i pazienti ai rischi ed ai costi di terapie inefficaci migliorando l'appropriatezza prescrittiva di farmaci potenzialmente dannosi e ad elevato costo.

## Progetti innovativi per le malattie rare

---

### ***Paragangliomi della testa collo: correlazione di dati clinici, istopatologici, di imaging e genetici***

***Letizia Canu\****, ***Mario Maggi\****, ***Massimo Mannelli\*\****, ***Csilla Gabriella Krausz°***

*\*Endocrinologia, AOU Careggi, Firenze; \*\*Università di Firenze; °Endocrinologia, Andrologia, endocrinologia femminile e incongruenza di genere, AOU Careggi, Firenze - Coordinatore regionale Malattie Rare della ghiandole endocrine e malattie della nutrizione*

#### **Abstract**

Feocromocitomi e paragangliomi (PPGL) sono tumori di derivazione dalla cresta neurale. Si tratta di malattie rare la cui incidenza è di 0,8 casi/100000/anno con un picco tra la terza e la quinta decade. La prevalenza nella popolazione generale è di 1:6500-1:2500. Si possono distinguere tumori cromaffini di origine simpatica, in grado di rilasciare catecolamine, e tumori che originano dai gangli parasimpatici: i primi si localizzano a livello surrenalico ed extra surrenalico a carico di torace ed addome e sono definiti PGL secernenti (PGLs); i secondi invece sono i PGL del distretto testa-collo (HNPGGL). Nella maggior parte dei casi si tratta di tumori indolenti ma circa il 10% dei feocromocitomi ed il 15-35% dei paragangliomidanno metastasi a distanza. Nel 2017 tutti i PPGL sono stati classificati dalla WHO (Classification of Endocrine Organs 2017, 4th edition) tra i tumori maligni (ICD-O/3) a causa del loro potenziale metastatico e si suddividono in metastatici e non metastatici. Negli anni sono stati ideati degli score (PASS, GAPP e COPPS) utili per la valutazione delle caratteristiche delle lesioni di natura simpatergica (feocromocitomi e paragangliomi di torace e addome). In questo scenario si inseriscono gli HNPGGL la cui gestione è molto complessa tanto che ad oggi si tende il più delle volte ad avere un atteggiamento attendista (wait and see) non sottoponendo il paziente all'intervento chirurgico. Le principali opzioni terapeutiche sono rappresentate infatti dalla chirurgia e dalla radioterapia. Nel primo caso i rischi legati all'intervento chirurgico non sono sottovalutabili e risultano molto importanti una accurata selezione dei pazienti e l'esperienza del chirurgo. La radioterapia o, più recentemente, la radiochirurgia rappresentano possibili opzioni in pazienti inoperabili o in caso di recidiva. Va tenuto in considerazione che, trattandosi frequentemente di pazienti giovani, i possibili effetti collaterali a lungo termine sugli organi della regione testa/collo non sono attualmente noti. In ultimo, essendo gli HNPGGL lesioni ricche di recettori per la somatostatina è possibile utilizzare la terapia radio-recettoriale (PRRT) con  $^{90}\text{Y}/^{177}\text{Lu}$  radiomarcanti con analoghi della somatostatina. Questa terapia ha dato iniziali risultati incoraggianti nelle forme multifocali di HNPGGL non operabili. Abbiamo quindi proposto uno studio volto all'identificazione di uno score dedicato alla stratificazione del rischio di metastasi in pazienti affetti da HNPGGL. Si tratta di uno studio multicentrico retrospettivo che prenderà in considerazione le caratteristiche cliniche, istopatologiche, di imaging e genetiche di pazienti affetti da HNPGGL, sottoposti ad intervento chirurgico e con un follow up di almeno 5 anni. La stratificazione del rischio permetterebbe di individuare i pazienti nei quali sia necessario effettuare uno stretto follow up per l'alto rischio di metastasi.

## Progetti innovativi per le malattie rare

---

### ***Il trattamento della disabilità nel bambino con sindrome rara***

***Benedetta Bianchi***

*Referente Centro di Audiologia SOC ORL AOU Meyer*

#### **Abstract**

I dati epidemiologici sulla sordità indicano una percentuale di 1,3/1000 di ipoacusia neurosensoriale di grado grave-profondo sulla popolazione di neonati sani; la percentuale sale a 1-4/100 tra i neonati con fattori di rischio, si calcola che il 30-40% di bambini portatori di impianto cocleare presentano disabilità associate alla sordità. Il Centro di Audiologia dell'AOU Meyer rappresenta la struttura di riferimento per tutti i centri nascita e TIN dell'Area vasta Centro per la diagnosi precoce della sordità infantile. Al centro afferiscono quotidianamente i casi selezionati da malattie metaboliche, neurologia, neurochirurgia, nefrologia, dal Bambino Complesso che sono a rischio per sordità, si tratta di pazienti affetti da condizioni sindromiche complesse (molte comprese nell'elenco delle Malattie Rare).

Il grado di perdita uditiva, la tempestività d'intervento, la compliance familiare sono determinanti per l'outcome del paziente ma dobbiamo considerare che l'eterogeneità dei quadri clinici con sordità è altissima e di conseguenza ne deriva un'unicità clinica per ognuno di questi pazienti per la quale sarebbe fondamentale una terapia riabilitativa mirata e personalizzata. Spesso per casi clinici così complessi non è possibile accedere alla logopedia tradizionale e gli aspetti comunicativi da potenziare sono per esempio quelli della stimolazione sensoriale attraverso la manipolazione degli oggetti e la musicoterapia.

## Progetti innovativi per le malattie rare

---

**Storia naturale della malattia di Chiari. Uno studio sulla evoluzione clinica del paziente asintomatico**  
**Barbara Spacca, Manuela Grandoni, Simone Peraio, Federico Mussa, Flavio Giordano, Mirko Scagnet, Regina Mura, Lorenzo Genitori**

*Centro di Eccellenza di Neurochirurgia Pediatrica, AOU Meyer, Firenze*

### Abstract

La malattia di Chiari consiste in una protrusione delle tonsille cerebellari oltre il forame magno. Tale condizione può determinare una compromissione neurologica di diversa entità in diretta correlazione con la severità della erniazione stessa e complicarsi con una alterazione della circolazione cerebro spinale di liquor che può esitare nello sviluppo di siringomielia, ossia una dilatazione del canale centromidollare, e, in casi più rari, di idrocefalo, ossia una dilatazione del sistema ventricolare. Tra i segni e sintomi neurologici più frequentemente associati alla malattia di Chiari possiamo riconoscere la cefalea nucale peggiorata dalla manovra di Valsalva e dallo sforzo, le apnee respiratorie centrali, i disturbi della deglutizione, singhiozzo, le parestesie, i deficit di forza ai quattro arti, atassia, epilessia. Tale erniazione può essere sia primitiva sia associata a quadri sindromici malformativi quali la sindrome di Apert e la sindrome di Crouzon.

Lo spettro clinico con cui si presenta è estremamente variabile e include casi asintomatici diagnosticati accidentalmente. La malattia di Chiari è stata recentemente inserita tra le malattie riconosciute come rare. Il suo trattamento è chirurgico. E' importante tuttavia poter riconoscere le forme cliniche asintomatiche non evolutive dalle forme asintomatiche a rischio di evolvere verso un quadro clinico sintomatico o complicato da disturbi della circolazione liquorale. Quelle nel primo gruppo meriteranno evidentemente solo una osservazione clinica mentre le altre sono meritevoli di trattamento chirurgico.

Lo studio in atto consiste nello studiare retrospettivamente e prospettivamente i pazienti giunti alla nostra osservazione con diagnosi radiologica di Chiari ma asintomatici alla diagnosi per valutare se esistano dei parametri clinici e/o radiologici predittivi di un aumentato rischio di progressione clinica e/o radiologica che rendano pertanto questi pazienti meritevoli di trattamento chirurgico quando ancora asintomatici distinguendoli da quei pazienti che invece non presenteranno un quadro evolutivo e pertanto non andranno trattati chirurgicamente.

La nostra attuale casistica consiste di 434 pazienti osservati per Chiari non legato a forme sindromiche nel corso di 15 anni. Tra questi 106 erano asintomatici alla presentazione e costituiscono il gruppo di studio attualmente pari al 24,5 % del totale.

## Progetti innovativi per le malattie rare

---

***La Neurologia Pisana nel percorso diagnostico assistenziale delle malattie neurologiche rare e neurogenetiche***

***Michelangelo Mancuso, Gabriele Siciliano***

*Dipartimento di Medicina Clinica e Sperimentale, Università di Pisa e UOC Neurologia, AOU Pisana*

### **Abstract**

Nell'80% dei casi, le malattie rare sono di origine genetica, e in oltre la metà dei casi colpiscono il sistema nervoso centrale e/o periferico, isolato o in combinazione con altri organi. Pertanto, la Neurologia rappresenta una branca cruciale per la gestione diagnostica, terapeutica assistenziale nella maggior parte delle patologie rare. All'interno dell'AOUP la Neurologia svolge numerose funzioni ed è impegnata in percorsi e attività di molteplici patologie rare tra cui le malattie neuromuscolari, le malattie mitocondriali, le sindromi atassiche, le malattie del motoneurone e l'ictus giovanile da cause rare. Nella breve presentazione, forniremo nozioni su quanto in essere all'interno dell'AOUP e progettualità -locali e non- nel settore delle malattie rare di pertinenza neurologica.

## Progetti innovativi per le malattie rare

---

### ***Difetti dello sviluppo sessuale con ambiguità dei genitali, malattia rara multifattoriale***

**Silvano Bertelloni\*, Fulvia Baldinotti°, Diego Peroni\*, Maria Adelaide Caligo°**

\*Endocrinologia Pediatrica, UO Pediatria Universitaria; °SVD Genetica Molecolare, Azienda Ospedaliero Universitaria Pisana, Pisa

#### **Abstract**

Difetti dello sviluppo sessuale (DSS) con ambiguità dei genitali, in cui rientrano diverse malattie rare (codici principali RNG262, RNG263, RNG010, RN0240, RCG020) rappresentano un gruppo eterogeneo di condizioni complesse, in cui il quadro clinico è estremamente variabile. Si possono infatti avere persone con un cariotipo maschile 46,XY e fenotipo femminile normale o grave ambiguità dei genitali esterni o al contrario neonate con cariotipo 46,XX e genitali fortemente ambigui fino a una virilizzazione completa del fenotipo ma con gonadi ritenute. Infine si possono avere soggetti fenotipicamente maschi con cariotipo 46,XX. La nuova classificazione (Hughes IA, et al. Consensus statement on management of intersex disorders. Arch Dis Child 2006; 91:554-63) e le nuove acquisizioni di genetica molecolare permettono oggi un migliore inquadramento clinico e un migliore percorso assistenziale per questi bambini e adulti, che non può prescindere da una più razionale assegnazione del sesso. Il management presso centri di riferimento, un'adeguata terapia ormonale sostitutiva per età e sesso dall'adolescenza in poi (se le gonadi sono non funzionanti o rimosse), e un adeguato supporto psicologico, unitamente a un'informazione chiara e completa sulla condizione clinica al paziente e alla famiglia, consentono di ottimizzare l'outcome a lungo termine (benessere fisico, psichico e sociale) del soggetto.

L'Azienda Ospedaliero Universitaria Pisana mediante l'attività di Endocrinologia Pediatrica, UO Pediatria Universitaria e della SVD di Genetica Molecolare SSN, oltre ad aver partecipato alla elaborazione del Consensus 2006, in cui sono state tracciate le attuali linee di presa in carico delle persone con DSS dalla nascita all'età adulta, ha partecipato a EUROSDS: European collaborative study on disorders of sex development (funded by Seventh Framework Programme of European Community (EU-FP7)) e a COST Action DSDnet: A systematic elucidation of differences of sex development (<http://www.dsdnet.eu/cost.html>) (supported by Horizon 2020 - EU Framework Programme for Research and Innovation). Ha inoltre partecipato alla fondazione di It-DSD Study Group: Gruppo di Studio Italiano Disturbi della Differenziazione Sessuale (<http://www.dsd-it.it>), di cui fa parte del gruppo di coordinamento ed è attivamente impegnata nell'ambito di una delle associazioni di genitori (Associazione Italiana Sindrome da Insensibilità agli Androgeni o AISIA, <http://www.aisia.org/>), che ha l'obiettivo primario di favorire la condivisione di supporto e di informazioni fra familiari e persone affette da DSS. In secondo luogo AISIA si propone di promuovere la sensibilizzazione dell'ambiente medico e della società rispetto alle reali esigenze delle persone con DSS, quali dignità, autonomia, salute e benessere sul lungo periodo.

L'Endocrinologia Pediatrica, UO Pediatria Universitaria e la SVD di Genetica Molecolare SSN si configurano oggi come punto riferimento nazionale per la presa in carico e diagnosi di questo gruppo di patologie rare, come documentato dalle provenienze prevalentemente extraregionale dei pazienti. All'interno di AOUP sono inoltre presenti altre competenze come il Laboratorio di Chimica e Endocrinologia (dr.ssa MR Sessa) che risulta indispensabile per un'ottimale diagnosi biochimica dei DSS.

Nonostante i progressi in questo campo, la corretta gestione di una persona con DSS continua a rappresentare una difficile sfida, anche per il rischio di errate diagnosi che possono portare a interventi non necessari con compromissione della qualità di vita a breve e lungo termine e di stigmatizzazione sociale.

## Progetti innovativi per le malattie rare

---

### **Registro europeo per le lipodistrofie (European lipodystrophy registry)**

**Ferruccio Santini**

Direttore UO Endocrinologia 1, Responsabile Centro Obesità e Lipodistrofie, AOU Pisana

#### **Abstract**

##### **BACKGROUND**

Lipodystrophy syndromes comprise a group of extremely rare and heterogeneous diseases characterized by a selective loss of adipose tissue in the absence of nutritional deprivation or catabolic state. Because of the rarity of each lipodystrophy subform, research in this area is difficult and international co-operation mandatory. Therefore, in 2016, the European Consortium of Lipodystrophies (ECLip) decided to create a registry for patients with lipodystrophy.

##### **RESULTS**

The registry was built using the information technology Open Source Registry System for Rare Diseases in the EU (OSSE), an open-source software and toolbox. Lipodystrophy specific data forms were developed based on current knowledge of typical signs and symptoms of lipodystrophy. The platform complies with the new General Data Protection Regulation (EU) 2016/679 by ensuring patient pseudonymization, informational separation of powers, secure data storage and security of communication, user authentication, person specific access to data, and recording of access granted to any data. Inclusion criteria are all patients with any form of lipodystrophy (with the exception of HIV-associated lipodystrophy). So far 246 patients from nine centres (Amsterdam, Bologna, Izmir, Leipzig, Münster, Moscow, Pisa, Santiago de Compostela, Ulm) have been recruited. With the help from the six centres on the brink of recruitment (Cambridge, Lille, Nicosia, Paris, Porto, Rome) this number is expected to double within the next one or 2 years.

##### **CONCLUSIONS**

A European registry for all patients with lipodystrophy will provide a platform for improved research in the area of lipodystrophy. All physicians from Europe and neighbouring countries caring for patients with lipodystrophy are invited to participate in the ECLip Registry.

**STUDY REGISTRATION:** ClinicalTrials.gov (NCT03553420).

---

#### **Elenco dei relatori**

von Schnurbein J1, Adams C2, Akinci B3, Ceccarini G4, D'Apice MR5, Gambineri A6, Hennekam RCM7, Jeru I8, Lattanzi G9, Miehle K10, Nagel G11, Novelli G12,13, Santini F4, Santos Silva E14,15,16, Savage DB2, Sbraccia P17, Schaaf J18, Sorkina E19, Tanteles G20, Vantyghem MC21, Vatier C8, Vigouroux C8, Vorona E22, Araújo-Vilar D23, Wabitsch M24.

*Orphanet J Rare Dis.* 2020 Jan 15;15(1):17. doi: 10.1186/s13023-020-1295-y.

**per scaricare il PDF dell'articolo (in open access):**

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6964101/>

## Progetti innovativi per le malattie rare

---

### **Strategia diagnostica rapida e accurata con piattaforma NovaSeq6000 per una terapia personalizzata**

**Alessandra Renieri**

*Professore Ordinario di Genetica Medica Università di Siena; Direttore UOC Genetica Medica*

#### **Abstract**

Nell'ultimo decennio le tecniche di diagnosi genetica hanno permesso di raffinare la diagnosi molecolare a fronte però di una dispersione di energie e reagenti su tecniche diverse: pannelli genici in sequenza successiva per cercare eventuali mutazioni puntiformi; arrayCGH/SNP array per analisi di variazione del numero di copie su interi geni o regioni; MLPA per delezioni o duplicazioni di singoli esoni.

La piattaforma NovaSeq6000, recentemente acquisita a Siena, permette di raggruppare tutte queste tecniche di analisi in un solo esperimento. Permette inoltre di analizzare tutti i geni dell'intero patrimonio genetico nello stesso esperimento, sia per mutazioni puntiformi che per variazioni del numero di copie.

Essendo una piattaforma ad alta processività è possibile analizzare fino a 300 pazienti in una notte. Il tempo lavoro operatore per la produzione del dato è ridotto e l'attività viene spostata dalla fase produttiva alla fase analitica. Una volta prodotto il dato genetico, questo può essere analizzato in fasi successive per rispondere allo specifico quesito diagnostico: sulla base di visite di follow-up e incontri multidisciplinari l'analisi può essere raffinata progressivamente generando un virtuoso workflow circolare che massimizza la capacità diagnostica. Circa il 90% di malattie rare in diversi settori della medicina da quello Neuromuscolare o Epilettologico possono essere diagnosticate in questo modo. Nel settore dell'autismo o disabilità intellettiva di può arrivare ad oltre il 60% di rate diagnostico. Possono inoltre essere approcciate con successo altre malattie rare, quali quelle neurodegenerative o angioplastiche, che sono spesso dovute a mosaicismo somatico, finora sfuggente alle tecniche in uso. In questi casi, è necessario utilizzare la capacità dello strumento di arrivare a sequenziale 40.000 volte la stessa sequenza di DNA in modo da rendere visibile anche base percentuali di mutazioni. Il materiale biologico analizzato può essere quello dei tessuti affetti oppure, se questi non disponibili o raggiungibili, i fluidi biologici dell'organismo: plasma, saliva, sperma, liquido cefalorachidiano. Il più utilizzato è il plasma e la metodica prende impropriamente il nome di biopsia liquida.

Conoscere la causa genetica di una malattia apre nuovi orizzonti terapeutici sia attraverso l'uso di farmaci tradizionali che utilizzano come bersaglio il gene mutato che, a breve, attraverso la messa in commercio di farmaci per terapie avanzate: in particolare terapia genica nelle 2 categorie di "introduzione" del gene sano o "correzione" del gene mutato. Esempi di terapia genica già in commercio sono Zolgensma (approvato da FDA) per SMA, luxturna per distrofia retinica da RPE65. Una dose è in genere curativa.

**email da contattare per eventuale richiesta di servizio di sequenziamento da parte di istituzioni (che poi eseguono lettura in proprio): [elisa.frullanti@unisi.it](mailto:elisa.frullanti@unisi.it)**

**email da contattare per i pazienti: [b.landi@ao-siena.toscana.it](mailto:b.landi@ao-siena.toscana.it)**



## Progetti innovativi per le malattie rare

---

### I PDTA delle malattie rare polmonari

**Elena Bargagli**

*UOC Malattie respiratorie, AOU Senese - Coordinatore regionale malattie rare apparato respiratorio*

#### **Abstract**

**BACKGROUND** Le interstiziopatie polmonari sono un complesso gruppo di patologie del polmone di cui fanno parte malattie granulomatose sistemiche come la sarcoidosi e malattie fibrosanti a prognosi infausta come la fibrosi polmonare idiopatica. Tra le pneumopatie rare di grande attualità e di difficile gestione clinica vi è inoltre l'ipertensione polmonare.

**OBIETTIVI** Obiettivo della relazione sarà presentare il percorso diagnostico terapeutico assistenziale di queste 3 rare malattie polmonari al fine di diffondere le informazioni in materia e favorire le relazioni fra operatori sanitari e pazienti promuovendo la collaborazione e la ricerca scientifica.

**RISULTATI** I tre PDTA saranno schematicamente riassunti e sarà posta attenzione anche le attività di ricerca che si sono svolte nel corso del 2019 e che per la prima volta hanno coinvolto tutti i centri hubs dei diversi PDTA in progetti condivisi di ricerca.

**CONCLUSIONE** I percorsi assistenziali realizzati nell'ambito della gestione di sarcoidosi, IPF e ipertensione polmonare costituiscono ottimi modelli di gestione dei pazienti e di collaborazione fra centri di riferimento. Il confronto in occasione della giornata delle malattie rare fra i diversi membri dei PDTA costituirà un importante momento di arricchimento e di crescita condivisa.