

■ MALATTIE RARE

Panoramica sulle innovazioni cliniche e terapeutiche

Distrofia di Duchenne: farmaco per le mutazioni nonsenso

➤ È da poco in commercio in Italia Ataluren, terapia a somministrazione orale per il trattamento della distrofia muscolare di Duchenne (DMD) dovuta a mutazione nonsenso nei pazienti ancora deambulanti di età uguale o >5 anni. La distrofia muscolare di Duchenne è una malattia muscolare progressiva causata dalla mancanza di distrofina, che colpisce in particolare i bambini maschi.

L'esordio è precoce, intorno ai tre anni, e conduce alla perdita della deambulazione e all'insorgere di complicanze che portano al decesso. I primi campanelli d'allarme sono difficoltà nella corsa, fatica nel salire le scale o nell'alzarsi da terra: se un bambino appare pigro e sedentario, in un caso su 3.500 potrebbe trattarsi di DMD e la diagnosi tempestiva è fondamentale. Ataluren è stato sviluppato con una tecnologia che permette alla cellula di bypassare la trascrizione errata nell'RNA messaggero dovuta alla specifica mutazione genetica chiamata non-senso, por-

tando alla creazione di una proteina di distrofina funzionante che è essenziale alla preservazione del muscolo.

Terapia orale per la malattia di Fabry

➤ Autorizzata per la malattia di Fabry la commercializzazione di migalastat, la prima terapia orale (1 cps a giorni alterni) (GU n. 56/2017). Si stima che in Italia le persone con diagnosi accertata di malattia siano circa 600, di questa popolazione, circa il 35%-50% potrà beneficiare del farmaco. Migalastat è indicato in monoterapia come trattamento a lungo termine in pazienti >16 anni con diagnosi accertata di malattia di Fabry caratterizzati da una mutazione suscettibile (dette mutazioni *amenable*). L'approvazione si basa su studi in cui si è verificato che dopo 24 mesi migalastat è risultato efficace nel rallentare il declino della funzionalità renale, nel ridurre l'ipertrofia miocardica, soprattutto in pazienti che presentavano una maggior compromissione di ipertrofia cardiaca, e i disturbi gastrointestinali.

Acido obeticoico per la colangite biliare primitiva

➤ Dopo l'ok dell'UE all'acido obeticoico per il trattamento della colangite biliare primitiva (CBP), anche il NICE lo ha raccomandato per l'uso di routine in Inghilterra, Galles e Irlanda del Nord. La CBP è una malattia autoimmune, cronica e progressiva che colpisce soprattutto le donne, circa una su 1.000 over 40, con il rischio di insufficienza epatica o morte prematura ed è una delle cause principali di trapianto di fegato in questa coorte di pazienti. L'acido obeticoico è un agonista del recettore farnesoide X, regolatore chiave delle vie infiammatorie, fibrotiche, metaboliche e degli acidi biliari. La molecola funziona a livello del fegato aumentando il flusso biliare e sopprimendo la produzione di acidi biliari, riducendo così l'esposizione dell'organo ai livelli tossici di queste sostanze.

L'Italia ha avuto un ruolo essenziale negli studi su questo farmaco ma non solo. Recentemente sono stati resi disponibili i primi dati epidemiologici italiani per la CBP, con una prevalenza stimata di 28 casi su 100.000 e un'incidenza di 5.3 casi su 100.000/anno nel 2015. Lo studio ha un notevole valore perché è stata usata una metodologia innovativa per le malattie rare: studiare l'epidemiologia coinvolgendo i medici di medicina generale (900) e i loro assistiti.

Malattie reumatiche, impariamo da quelle rare

➤ In area reumatologica le malattie rare rappresentano un osservatorio privilegiato sulle caratteristiche e sui meccanismi che sono alla base delle patologie più diffuse e impattanti: questo è l'approccio su cui i clinici si sono confrontati nel corso degli "Incontri di Reumatologia Clinica" (Milano, 16/17 2.2017). Si è affrontato per esempio il caso dell'alcaptonuria, disturbo geneticamente determinato che colpisce le cartilagini: si tratta di una malattia metabolica caratterizzata dall'accumulo di acido omogentisico (HGA) a livello della cute e delle cartilagini articolari, con conseguente comparsa di grave artrosi che esordisce in giovane età. Lo studio della malattia ha portato a comprendere meglio i meccanismi dell'artrosi ed è divenuto modello per lo studio del danno cartilagineo", ha spiegato **Luigi Sinigaglia**, Direttore SC di Reumatologia DH del Gaetano Pini-CTO.

C'è poi l'ipofosfatasia, malattia ereditaria che interessa lo scheletro e i denti, e che si manifesta spesso prima o subito dopo la nascita rendendo fragile l'osso e causando anomalie scheletriche simili al rachitismo. Spiega il dottor **Massimo Varena**, del Dipartimento di Fisiatria e Reumatologia del Pini-CTO: "Questa rara patologia ci ha permesso di studiare meglio i meccanismi della condrocalcinosi, patologia che

interessa articolazioni, tendini e borse sierose, provocata dal deposito di cristalli di pirofosfato di calcio diidrato. La manifestazione di questa malattia è l'artrite acuta di una sola articolazione ed è la causa più comune di monoartrite nell'anziano".

Trattamento mininvasivo della malattia di Dupuytren

➤ Circa 9.000 persone in Italia, soprattutto uomini dai 50 ai 70 anni, presentano la malattia di Dupuytren, patologia cronica e progressiva che provoca la comparsa di noduli sottocutanei nella fascia palmare. Questi, progressivamente, formano un cordone fibromatoso sottocutaneo, che si dispone sopra i tendini, causando la flessione permanente e progressiva di una o più dita, con conseguente rigidità articolare.

Fino a qualche anno fa l'unica soluzione era l'intervento chirurgico, che richiede ampie incisioni esponendo il paziente a tutte quelle complicanze che possono insorgere quando si interviene in aperto. Oggi, invece, il "gold standard" terapeutico è la collagenasi di *Clostridium histolyticum*, un enzima di origine batterica che permette, tramite una sola iniezione, di rompere la membrana di collagene provocata dalla patologia, ripristinando la funzionalità della mano in tempi rapidi. Nuovi dati ottenuti da un'analisi di follow-up condotta su 100 pazienti trattati, a

3 anni dalla somministrazione della terapia mostrano che nelle articolazioni metacarpo-falangee trattate con collagenasi, la percentuale di recidiva è di gran lunga inferiore rispetto alle altre tecniche.

Un riferimento per le malattie senza diagnosi

➤ Si calcola che il 60% dei bambini italiani con età <16 anni e con malattie rare attende in media 2 anni per ricevere una diagnosi dopo la comparsa dei primi sintomi e il 40% resta senza diagnosi.

L'Ospedale Pediatrico Bambino Gesù di Roma, ha attivato un ambulatorio dedicato ai bambini e alle famiglie con malattia senza diagnosi. La struttura opera sia a distanza, attraverso l'esame della documentazione trasmessa al centro, sia direttamente, attraverso prestazioni cliniche sui pazienti. Il nuovo percorso dedicato si affianca al già esistente ambulatorio per le malattie rare che offre la possibilità di una valutazione multidisciplinare da parte degli specialisti che collegialmente esaminano la documentazione clinica del paziente e lo visitano. L'approccio multidisciplinare favorisce il raggiungimento di ipotesi terapeutiche adeguate all'esigenza del singolo paziente.

Contatti

- malattieraresenzadiagnosi@opbg.net
- www.ospedalebambinogesu.it/ambulatorio-malattie-rare