

# Le Malattie da accumulo lisosomiale



**PROGETTO ANNO 2018/2019**

***“Le malattie da accumulo lisosomiale:  
riconoscerle precocemente per trattarle efficacemente”***

**SIMPE**  
SOCIETÀ  
ITALIANA  
MEDICI  
PEDIATRI

**SIMPE** servizi

## LE MALATTIE da ACCUMULO LISOSOMIALE

**Premesse:** Sono definite rare le malattie che colpiscono un numero ristretto di persone e di conseguenza generano problemi specifici legati alla loro rarità. Il limite stabilito in Europa per definire rara una patologia è di una persona affetta ogni 2.000.

Attualmente sono state calcolate circa 6.000-7.000 malattie rare e ne vengono descritte di nuove regolarmente nelle pubblicazioni scientifiche.

Le malattie da accumulo lisosomiale (LSD - Lysosomal Storage Disease) sono un gruppo di circa 50 malattie causate da un'alterazione di una qualunque delle funzioni dei lisosomi e in particolare da carenza o malfunzionamento degli enzimi responsabili delle loro attività. Le alterazioni comportano un accumulo all'interno dei lisosomi stessi di materiali che non vengono degradati; questo, a sua volta, comporta danno cellulare e ai tessuti.

Si tratta di malattie sistemiche che possono interessare più organi e le manifestazioni cliniche più tipiche sono: ingrossamento del fegato e della milza, interessamento del sistema nervoso centrale con perdita progressiva di funzioni neurologiche, alterazioni degli occhi, del cuore e della muscolatura.

L'età d'esordio è variabile, ma in genere pediatrica, anche se spesso la diagnosi è molto più tardiva.

Per alcune di queste malattie sono oggi presenti in commercio preparati enzimatici che possono combatterle, migliorandone la sintomatologia ed offrendo ai pazienti una migliore qualità di vita.

Si tratta, nello specifico, di:

- Malattia di Gaucher: 1 persona su 40.000-60.000 nuovi nati
- MPS I: 1 persona su 100.000 nuovi nati
- Malattia di Anderson-Fabry: 1 persona su 40.000 nuovi nati
- Malattia di Pompe: 1 persona su 40.000-57.000 nuovi nati

Come per tante patologie, anche non rare, la diagnosi precoce può comportare una prognosi più fausta e una sopravvivenza senz'altro a più lungo termine. Purtroppo la rarità di tali patologie fa sì che il Pediatra, nello specifico quello di Famiglia, non sia spesso in grado di riconoscerne i sintomi di esordio (talora sfumati) qualora essi si presentino alla sua osservazione.

D'altronde anche gli eventi formativi presentano in questo contesto dei limiti enormi, potendo l'osservazione della malattia rara presentarsi anche a distanza di decenni.

Si rende, quindi, necessario costruire un format, a revisione periodica, da porre a disposizione del Pediatra affinché lo utilizzi qualora si ritrovi ad affrontare sintomi che possono evocare un determinato gruppo di malattie croniche.

**Il Progetto:** La Rete Pediatrica di Epidemiologia e Ricerca (REPER), struttura interna alla Società Italiana Medici Pediatri (SIMPE), ha condiviso con Sanofi Genzyme un percorso molto articolato, nel quale hanno trovato posto sia una valutazione delle attuali conoscenze sul tema di un campione di Pediatri di Famiglia (Questionario) che un percorso formativo ad essi indirizzato (WebConference),

oltre alla strutturazione di materiale formativo/informativo, consultabile in ogni momento sul supporto informatico di utilizzo quotidiano da parte del pediatra.

Tutto ciò è stato reso possibile grazie all'utilizzo di un sistema informatico (PediaTotem) attualmente a disposizione di oltre 1.000 pediatri di famiglia, piattaforma sulla quale REPER ha l'esclusiva di pubblicazione di contenuti scientifici di natura medica.

In via preliminare è stato necessario costituire un **Board Scientifico** che producesse e/o vagliasse il materiale da utilizzare sia per la pubblicazione sul PediaTotem che per la strutturazione delle WebConference che, infine, per la costruzione del questionario da sottoporre ai pediatri coinvolti.

Tale Board è stato costituito sia da componenti della REPER (Roberto Sassi, Piero Di Saverio, Maria Giuliano) che da docenti esperte del settore (Maja Di Rocco – Osp. Gaslini, Genova; Federica Deodato – Bambino Gesù, Roma; Daniela Concolino – Università di Catanzaro).

**Il questionario** è stato sottoposto a n. 40 pediatri di famiglia, di diverse Regioni italiane, aderenti alla REPER; esso era costituito da n. 17 domande a risposta multipla. I risultati del questionario ed alcune riflessioni da essi scaturite sono in allegato al presente documento (*Allegato A*).

Contemporaneamente si è provveduto alla costruzione di specifiche **pagine formative** sullo strumento PediaTotem, costituite da:

- un repertoriatore di sintomi, capace di esprimere una indicazione circa la possibilità che essi siano attribuibili o meno ad una delle malattie in esame;
- una sintesi descrittiva delle singole patologie, ognuna corredata di una flow chart interattiva nonché dell'elenco dei centri di riferimento regionali riconosciuti per la specifica patologia;
- una indicazione sulle possibilità esistenti ad oggi tese a porre diagnosi di certezza in tempi rapidi.

Una descrizione approfondita di tale attività è inserita in allegato al presente documento (*Allegato B*).

Utilizzando le pagine del PediaTotem è stata strutturata una serie di **WebConference** così definite:

23 gennaio Prof.ssa Federica Deodato: Malattia di Pompe

24 gennaio Prof.ssa Maja Di Rocco: Malattia di Gaucher e MPS I

29 gennaio Prof.ssa Maja Di Rocco: Malattia di Gaucher e MPS I

30 gennaio Prof.ssa Federica Deodato: Malattia di Pompe

6 febbraio Prof.ssa Daniela Concolino: Malattia di Fabry

12 febbraio Prof.ssa Daniela Concolino: Malattia di Fabry

Tutte le lezioni sono state coordinate dalla d.ssa Maria Giuliano.

Per la migliore fruizione degli incontri e per consentire una maggiore interattività si è limitata la partecipazione a massimo 40 pediatri.

Anche in questo caso un approfondimento descrittivo è presente in allegato (*Allegato C*).

## Questionario

### Le Malattie da Accumulo Lisosomiale: riconoscerle precocemente per trattarle efficacemente

Il Board Scientifico si è riunito a Roma il 7 giugno 2018. La componente REPER ha illustrato alle docenti convenute il progetto ed il canovaccio grafico della presentazione su PediaTotem. Si sono condivisi i contenuti relativi al questionario da rivolgere ai pediatri, convenendo sulla non opportunità di rivolgere analogo questionario alle famiglie e si sono ripartiti i compiti relativi alla produzione del materiale da organizzare sulla piattaforma PediaTotem:

Prof.ssa Concolino: malattia di Fabry;

Prof.ssa Deodato: malattia di Pompe;

Prof.ssa Di Rocco: malattia di Gaucher + MPS I

La componente REPER si sarebbe, invece, occupata della costruzione del questionario da sottoporre ai pediatri coinvolti e della identificazione dei pediatri stessi.

Nelle settimane successive, dopo condivisione per via telematica tra i componenti il Board, il questionario è stato inoltrato ai 40 pediatri selezionati, così ripartiti:

Abruzzo	9
Calabria	3
Campania	10
E. Romagna	1
Lazio	7
Liguria	5
Marche	2
Piemonte	2
Sicilia	1

I pediatri hanno ricevuto l'invito alla partecipazione direttamente sul proprio desktop, nella barra dedicata al PediaTotem, ed hanno espresso il proprio consenso alla partecipazione, sottoscrivendo, nel contempo, la dichiarazione di consenso.

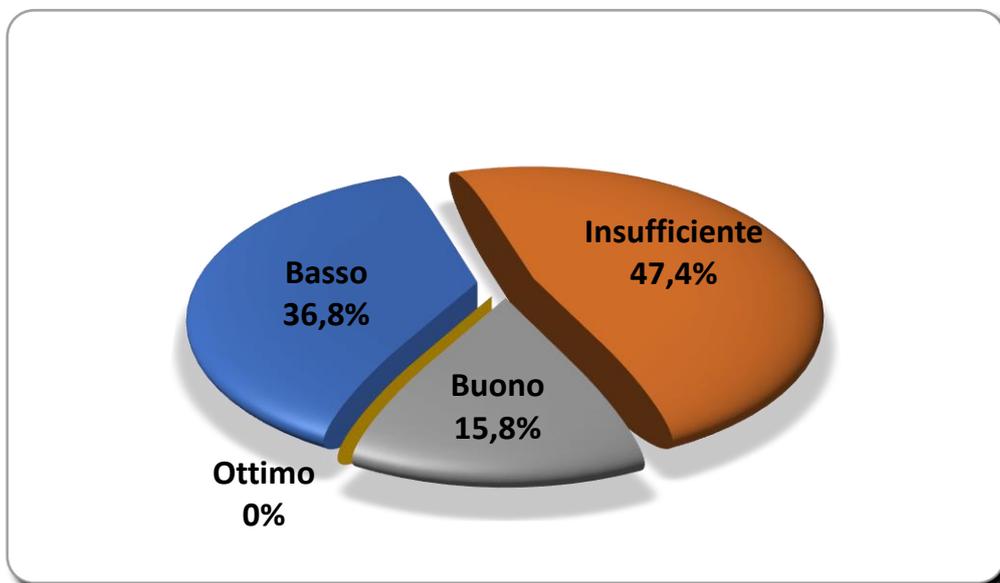
Successivamente hanno ricevuto, sempre sul PediaTotem nella sezione *Indagini tra medici*, il questionario a risposta multipla.

## I risultati

### **Domanda n. 1: Quale pensi sia il tuo livello di conoscenza delle Malattie Rare (malattie con prevalenza <5:10.000) in senso generale?**

Come noto le Malattie Rare sono molteplici e molto varie e il pediatra di famiglia, nell'arco della propria attività lavorativa, entra in contatto con alcune di esse; è quello il momento nel quale egli necessita di un ausilio che lo avvicini alla patologia, nel tentativo di offrire la migliore assistenza possibile al suo piccolo paziente ed alla famiglia colpita da tale evento.

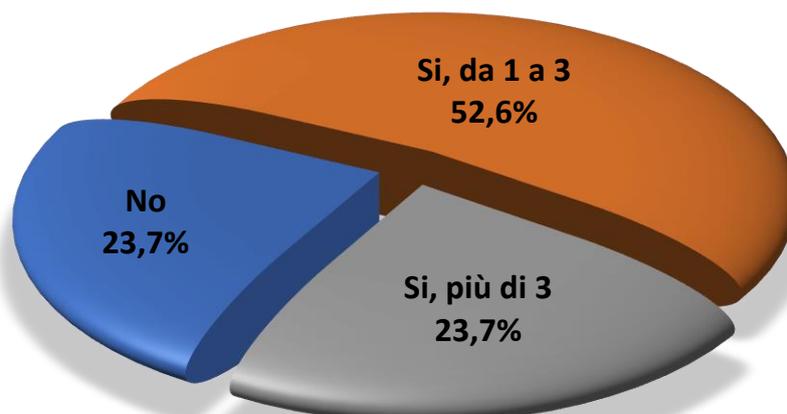
È facilmente comprensibile, quindi, come lo stesso pediatra ritenga solo in pochi casi di avere una buona conoscenza delle Malattie Rare nel loro complesso.



### **Domanda n. 2: Tra i tuoi pazienti annoveri bambini con Malattia Rara?**

Sono rare, ma sono tante. È presumibile, quindi, che ogni pediatra abbia avuto in passato (o avrà in futuro) qualche bambino affetto da tali patologie. Quello che ci si proponeva era scattare una istantanea, al momento della rilevazione, di quanti bambini con Malattia Rara fossero in carico ad un pur ridotto numero di sanitari.

La fotografia che se ricava è che il 75% dei nostri intervistati (30 su 40) segue almeno 1 bambino con Malattia Rara e 1 su 4 ne segue anche più di 3.

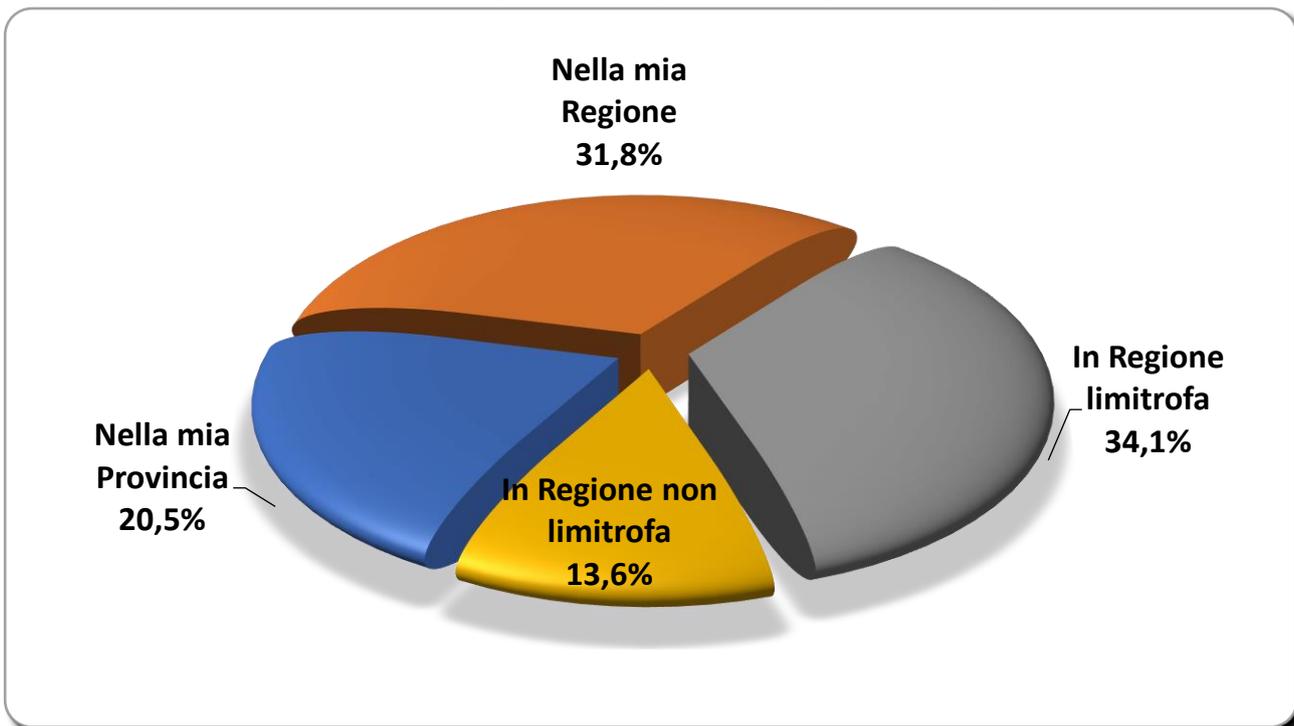


**Domanda n. 3: Questi tuoi pazienti sono seguiti:**

Questa domanda risente della distribuzione geografica dei pediatri intervistati. Sembra chiaro che laddove esiste un Centro Pediatrico di rilievo l'assistenza viene offerta in loco (Genova, Gaslini – Roma, Bambino Gesù – Napoli, Policlinici Universitari).

Molto diversa la situazione dei pediatri che vivono in Regioni che, da sempre, hanno in località spesso molto lontane il proprio punto di riferimento. Anche se non mancano sorprese nel verificare come anche realtà con strutture importanti (Napoli, ad esempio) vedano 6 pediatri su 10 che riferiscono di propri pazienti seguiti in Regioni vicine (Lazio) o non contigue, quali la Liguria.



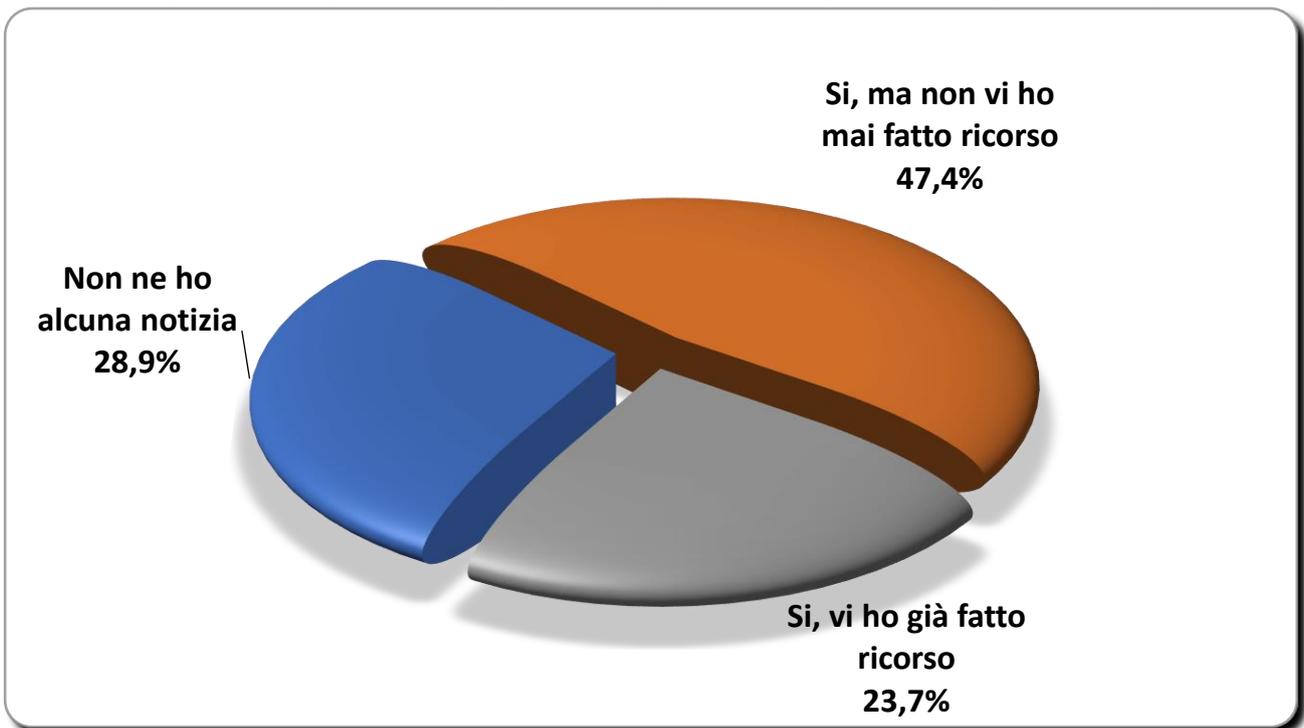


Anche se, restando a Napoli, tre pediatri su 10 riferiscono di ignorare la presenza di Centri di riferimento regionali, come possiamo vedere nella domanda successiva.

**Domanda n. 4: Nella tua Regione esiste una Rete o un Centro di riferimento regionale per le Malattie Rare?**

La domanda si ricollega strettamente alla precedente e rende ragione della necessità di inviare i piccoli pazienti fuori dalla propria Regione, spesso anche il Regioni molto lontane da quelle di residenza.

Ma è veramente la mancanza di Centri regionali di riferimento o piuttosto è “la fama” che alcuni centri nazionali si sono guadagnati negli anni a definire le scelte?



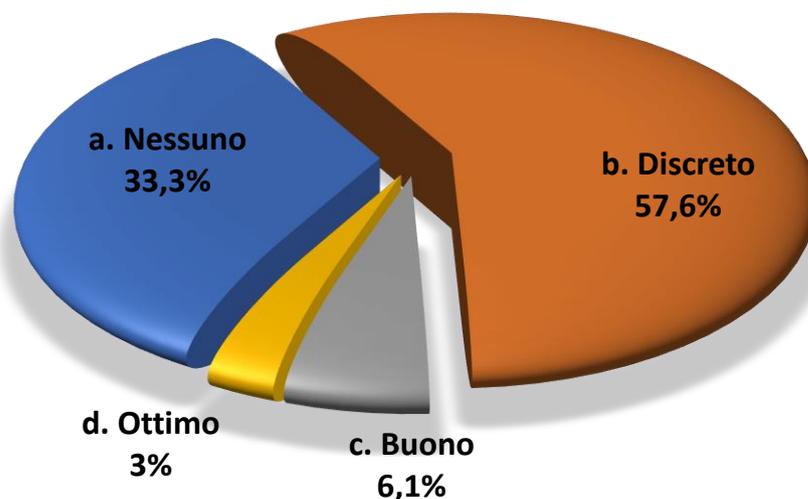
**Domanda n. 5: Quale è il grado di interazione tra te e il Centro di riferimento che si occupa di questi bambini?**

È uno dei punti nevralgici dell'assistenza territoriale del bambino con patologie rare, o, per meglio dire, con patologie anche croniche.

Il pediatra viene spesso bypassato dal Centro di riferimento (o almeno questa è la percezione che egli ne ha) che lo utilizza esclusivamente per la prescrizione di esami o di ricoveri periodici. Indubbiamente questo dipende sia dal Centro di riferimento e dai rapporti che questo ha con il territorio.

Abbiamo limitato le risposte a solo 4, anche se, volendo dare voce ai pediatri, le situazioni sono senz'altro molto più variegate.

- a. Nessuno, il mio compito si limita alla prescrizione
- b. Discreto, il Centro di riferimento mi invia relazioni periodiche tramite i genitori
- c. Buono, il Centro di riferimento mi invia direttamente relazioni periodiche
- d. Ottimo, siamo in contatto diretto anche per affrontare problemi domiciliari del bambino

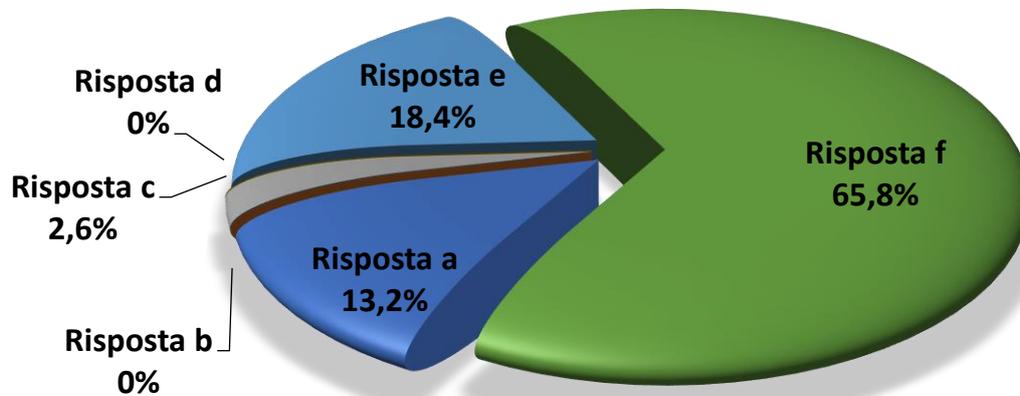


**Domanda n. 6: Tra le Malattie Rare quanto conosci delle malattie da accumulo lisosomiale?**

Ma ora entriamo nello specifico delle Malattie da accumulo lisosomiale.

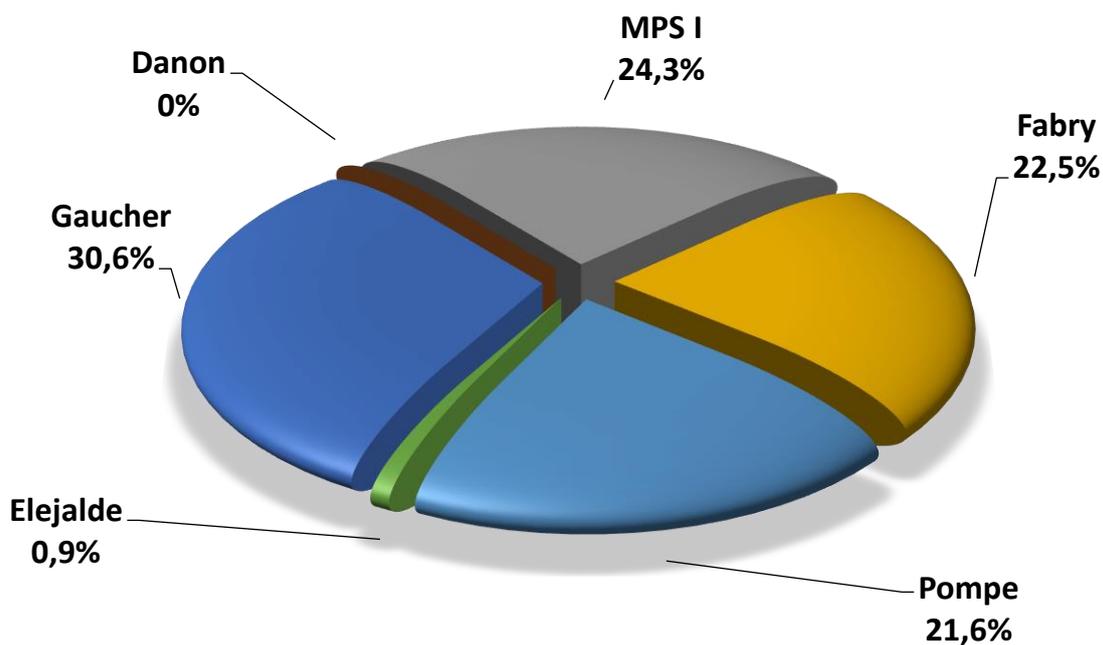
E lo facciamo tentando di comprendere quanto i pediatri sappiano della definizione di base. Abbiamo offerto quali risposte le seguenti:

- a. Sono circa 50 patologie causate da un difetto genetico che provoca l'accumulo lisosomiale di uno specifico substrato
- b. Hanno una incidenza di 1 caso su 7-8.000 nati vivi
- c. La diagnosi precoce permette di prevenire con farmaci danni irreversibili
- d. Rientrano tra le patologie per le quali vengono eseguiti di routine alla nascita gli screening neonatali
- e. a + b + c + d
- f. a + b + c



**Domanda n. 7: Tra le Malattie Lisosomiali ce ne sono alcune curabili se riconosciute precocemente. Quali conosci?**

La domanda era destinata a comprendere se i pediatri conoscono almeno quali siano le patologie oggetto dello studio e, a parte uno 0,9%, le risposte sono state nel complesso buone.



Si trattava, peraltro, di una domanda a risposta multipla per cui è interessante verificare quanti pediatri conoscessero tutte le 4 patologie.

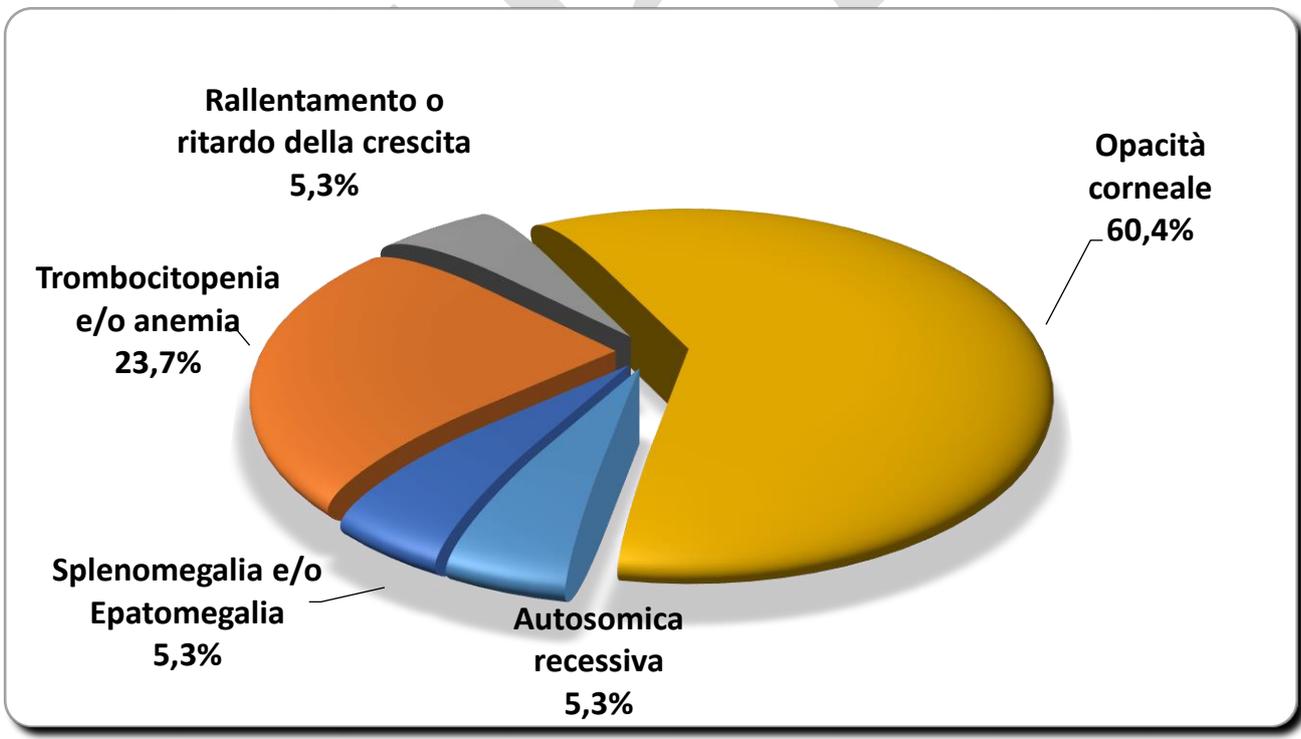
La malattia di Gaucher si è dimostrata la più nota (34 risposte su 40), mentre le altre tre hanno approssimativamente la stessa percentuale di conoscenza: MPS I 27/40, Fabry 25/40, Pompe 24/40.

Un solo pediatra ha inserito la Elejalde (insieme, insieme alla Danon, come domanda fuorviante) tra le patologie oggetto di domanda.

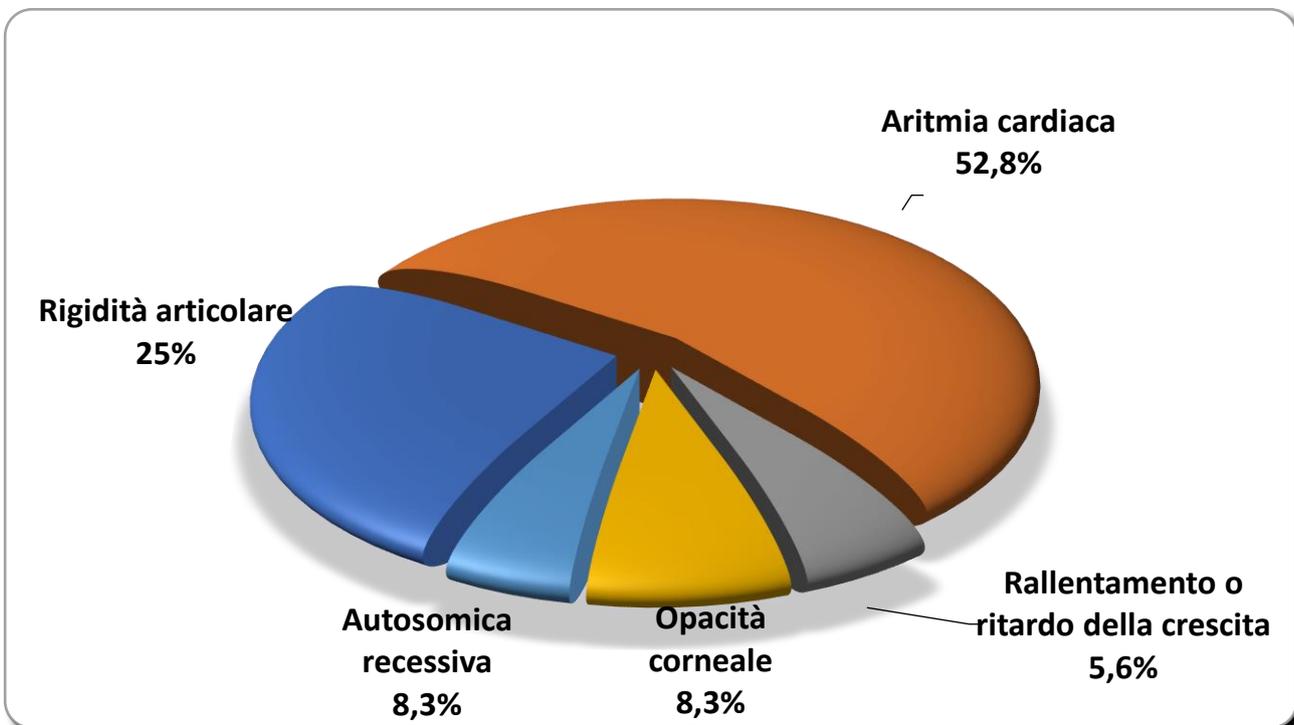
**Domanda n. 8: La Malattia di Gaucher è caratterizzata dalla presenza di sintomi non specifici; tra quelli in elenco segnala quello che pensi non faccia parte del quadro:**

Inizia qui una serie di domande volte a comprendere la reale conoscenza delle singole malattie da accumulo lisosomiale.

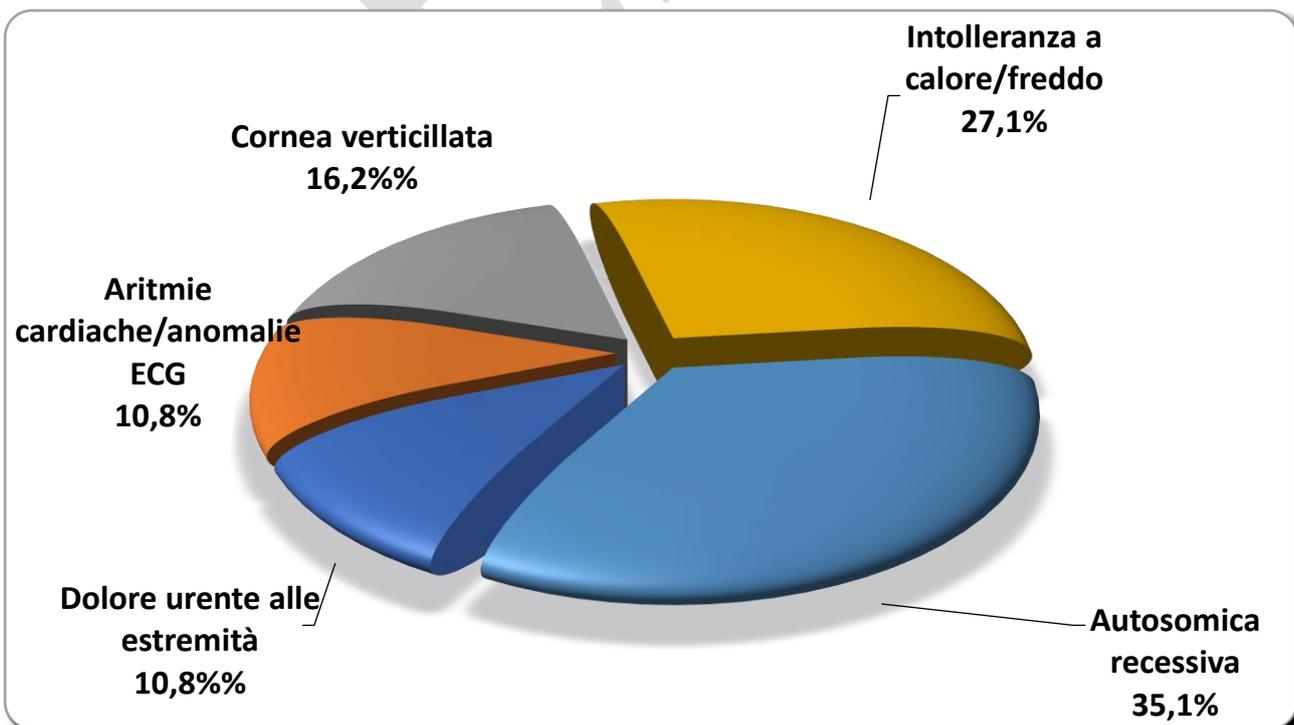
E lo abbiamo fatto ricercando non la conoscenza dei sintomi presenti, ma di quelli che non sono caratteristici della malattia.



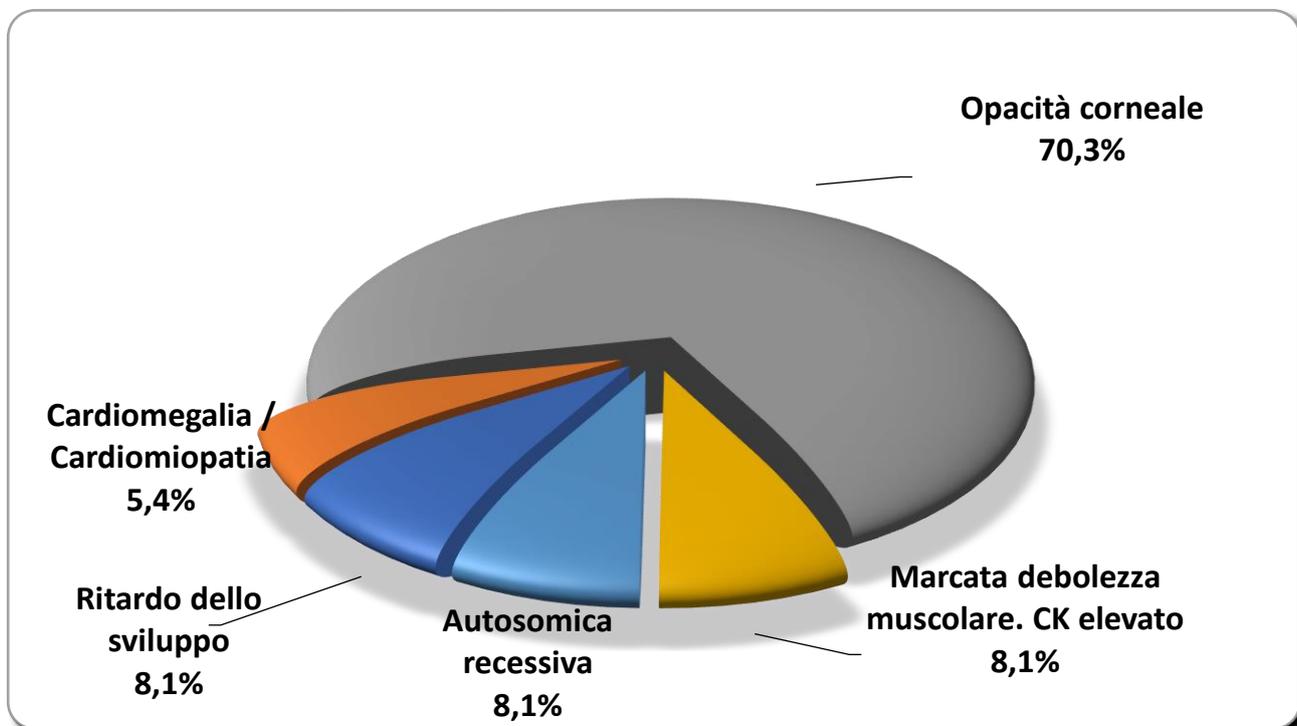
Domanda n. 9: La Mucopolisaccaridosi I è caratterizzata dalla presenza di sintomi non specifici; tra quelli in elenco segnala quello che pensi non faccia parte del quadro:



Domanda n. 10: La Malattia di Fabry è caratterizzata dalla presenza di sintomi non specifici; tra quelli in elenco segnala quello che pensi non faccia parte del quadro:

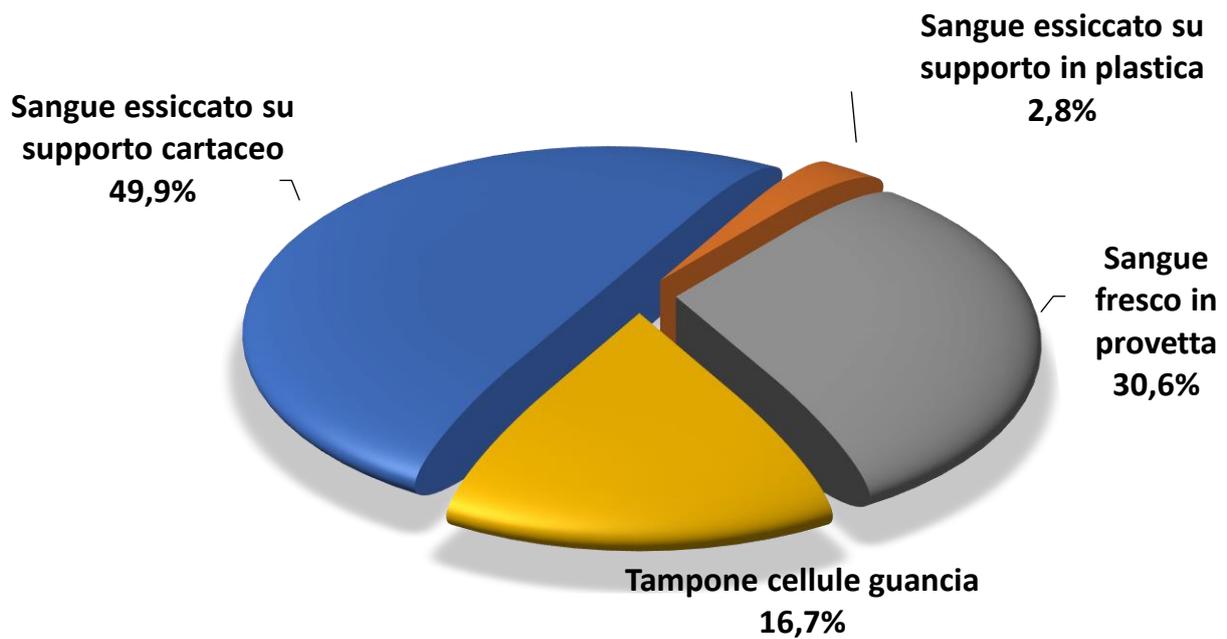


Domanda n. 11: La Malattia di Pompe è caratterizzata dalla presenza di sintomi non specifici; tra quelli in elenco segnala quello che pensi non faccia parte del quadro:



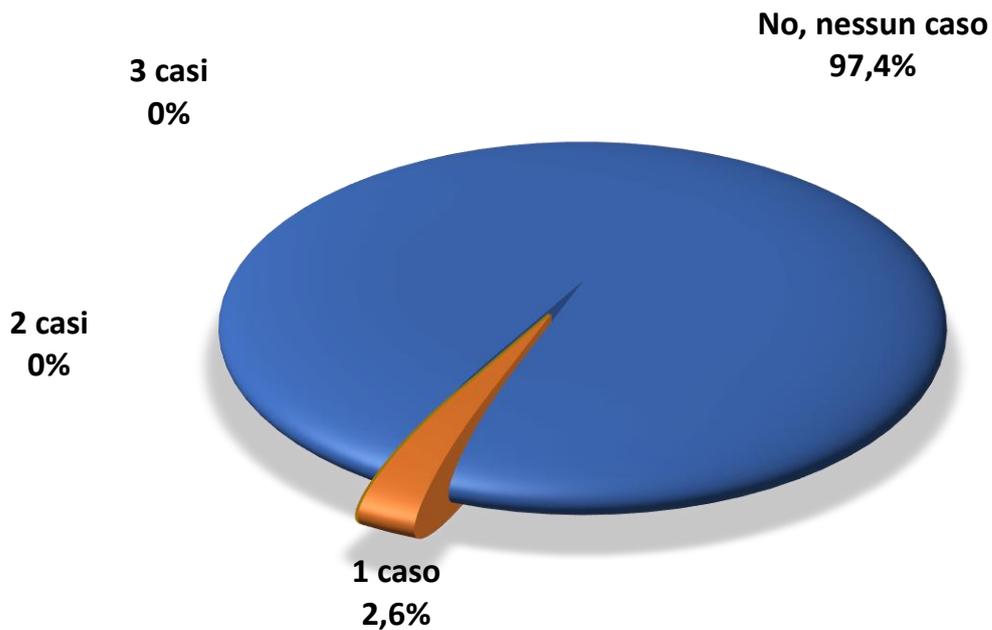
Domanda n. 12: Nei casi sospetti di Malattia da accumulo lisosomiale è possibile eseguire il test dell'attività enzimatica usando:

La domanda è stata inserita allo scopo di far comprendere la semplicità di un accertamento diagnostico che va conosciuto, anche perché può dare maggiore consistenza a un sospetto di patologia.

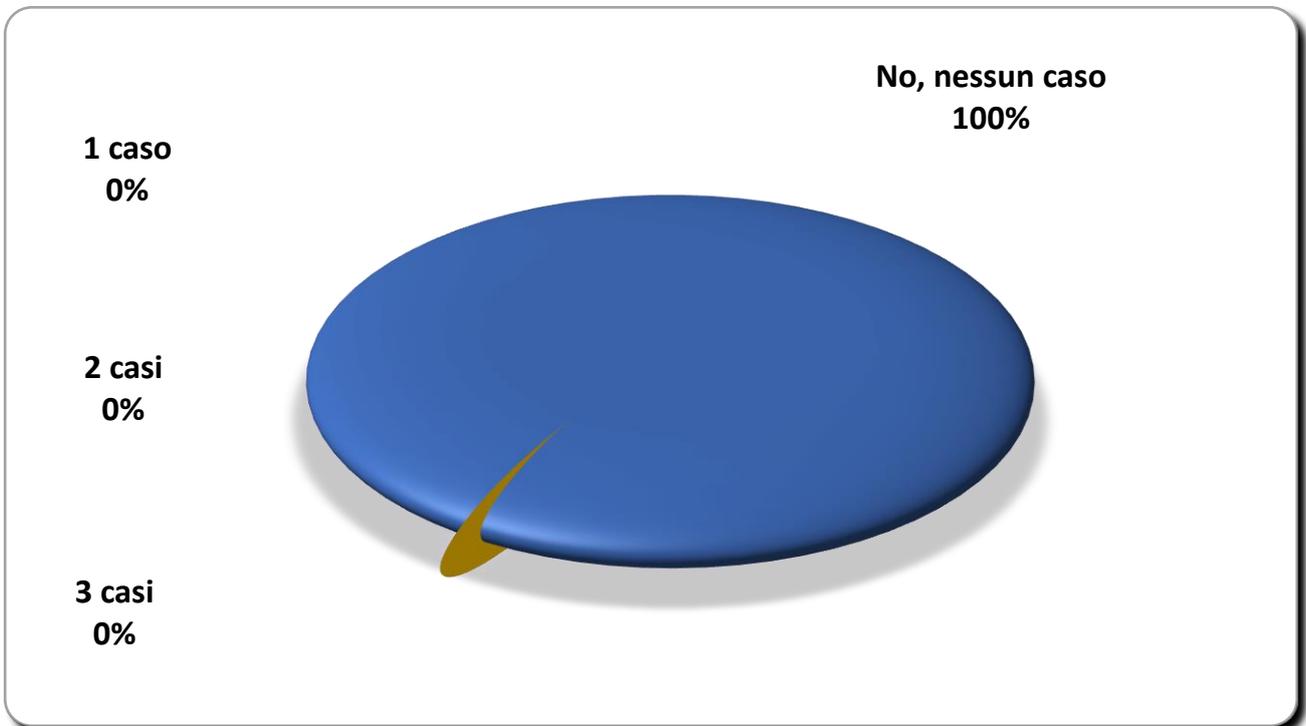


Le successive domande hanno un intento puramente statistico, tese a comprendere quanto le malattie da accumulo lisosomiale siano presenti nel pur piccolo campione di pediatri di famiglia.

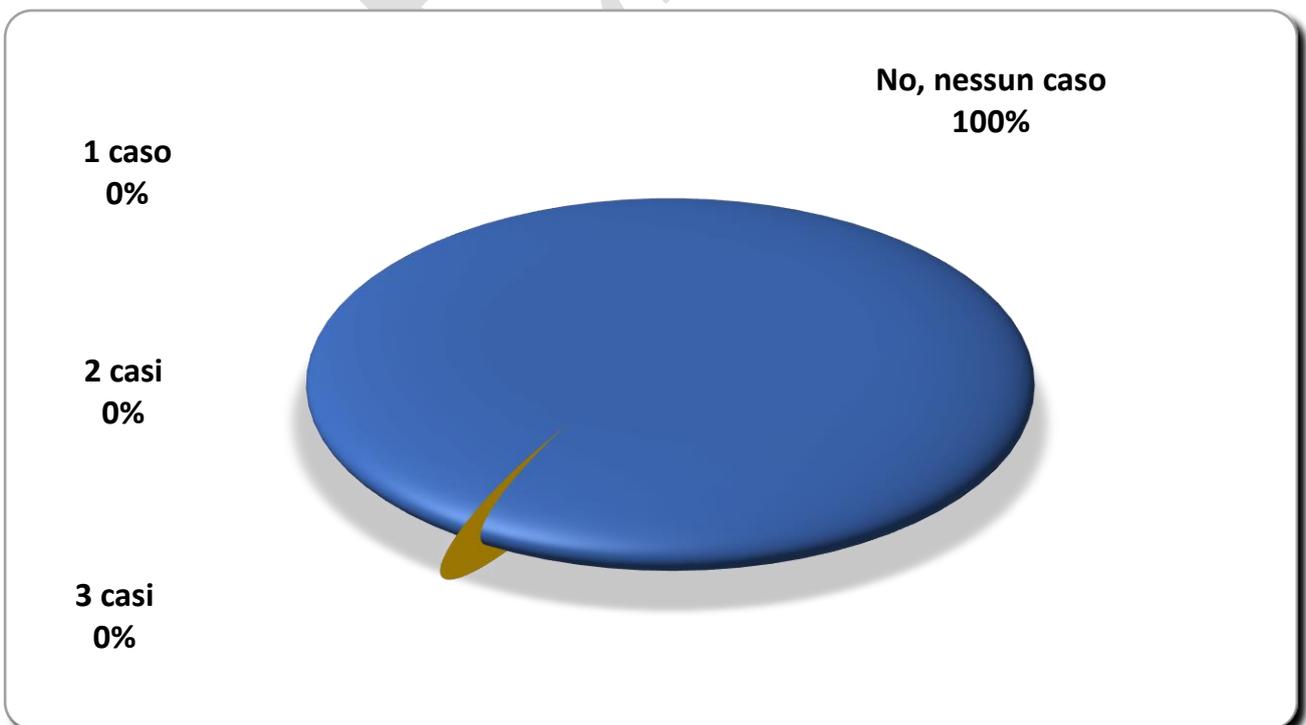
**Domanda n. 13: Tra i tuoi pazienti annoveri bambini affetti da una delle Malattie da accumulo lisosomiale? GAUCHER**



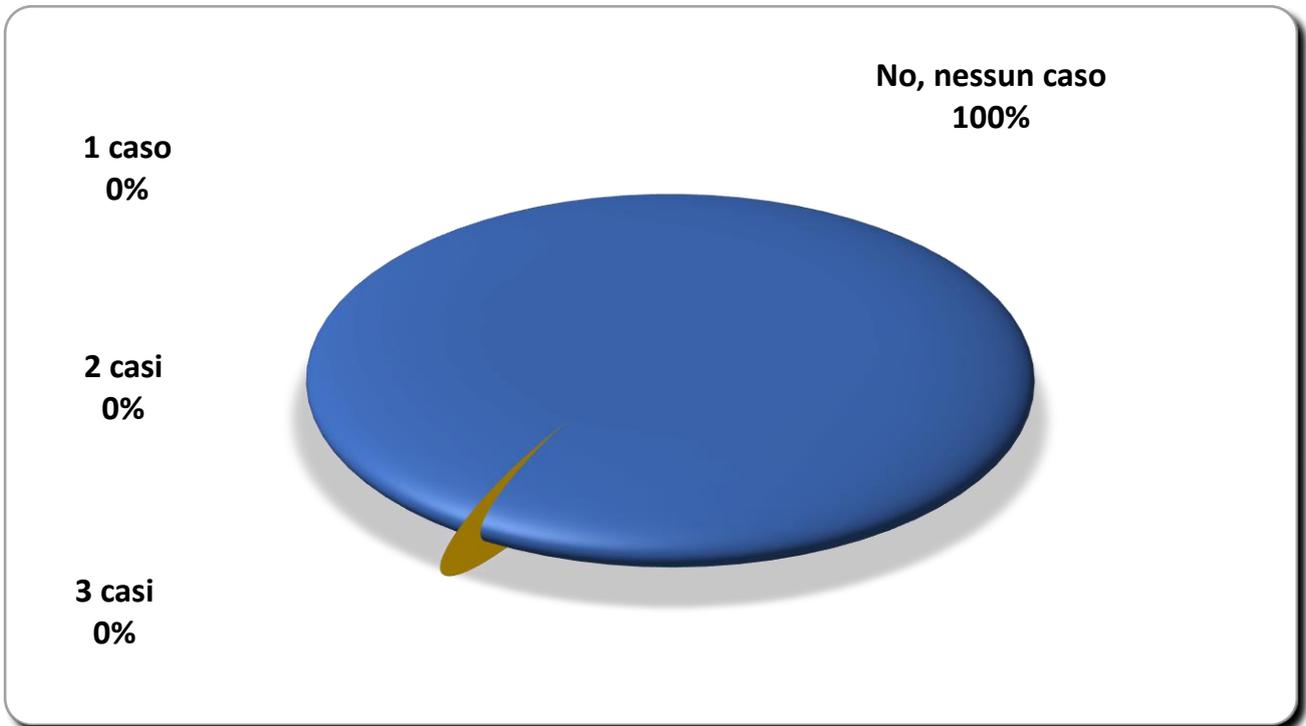
**Domanda n. 14: Tra i tuoi pazienti annoveri bambini affetti da una delle Malattie da accumulo lisosomiale? MPS I**



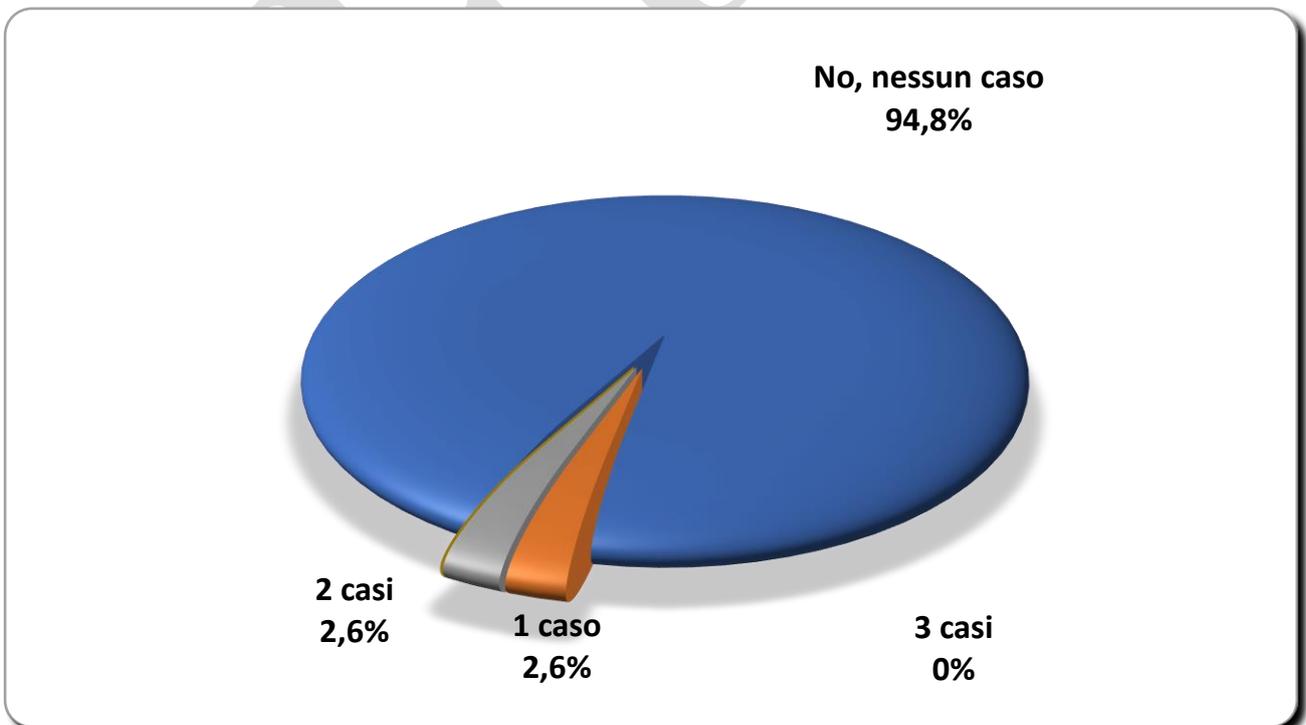
**Domanda n. 15: Tra i tuoi pazienti annoveri bambini affetti da una delle Malattie da accumulo lisosomiale? FABRY**



**Domanda n. 16: Tra i tuoi pazienti annoveri bambini affetti da una delle Malattie da accumulo lisosomiale? POMPE**



**Domanda n. 17: Tra i tuoi pazienti annoveri bambini affetti da una delle Malattie da accumulo lisosomiale? NIEMANN PICK TIPO A o ASMD**



**Riflessioni finali:** Come detto in premessa, lo scopo del questionario era valutare in maniera semplice la conoscenza di un gruppo di Malattie Rare da parte di un campione di pediatri di famiglia di varie Regioni.

Una valutazione che era premessa ad un progetto di più ampio respiro, il cui scopo finale era quello di offrire alla classe pediatrica uno strumento sempre consultabile, necessario per richiamare i concetti fondamentali di patologie di notevole importanza. Oltre che offrire uno strumento formativo attraverso le webconferences successivamente programmate e comprendere quali potessero essere le necessità formative, anche residenziali, del pediatra di famiglia.

Quali indicazioni possiamo ricavare dalle risposte al questionario?

Innanzitutto che, contrariamente anche alle aspettative, la conoscenza delle patologie è tutto sommato buona, anche se ha bisogno di approfondimenti e, soprattutto, di essere periodicamente richiamata, proprio nell'ottica della rarità delle patologie in esame.

Ancora una volta le risposte richiamano la notevole difformità diagnostica e assistenziale nelle varie realtà regionali, laddove il sud continua a determinare una mobilità sanitaria di notevole entità. Con i problemi anche di gestione familiare determinati da patologie che già di per sé sono uno sconvolgimento totale delle famiglie interessate.

Quello che però sorprende è, da una parte, la scarsa affidabilità (segnalata dai pediatri) di alcuni Centri di riferimento locali, dall'altro la rarità (salvo eccezioni virtuose) di azioni di coinvolgimento del pediatra di riferimento da parte degli stessi Centri.

Uno scollamento che acuisce la percezione negativa e giustifica, almeno in parte, la migrazione anche da parte di Regioni che, invece, avrebbero tutte le possibilità di una assistenza di prossimità.

Una ultima riflessione sul dato grave della mancata conoscenza, da parte di un terzo dei pediatri intervistati, dell'esistenza, nella propria Regione, di una Rete dedicata alle Malattie Rare. Un dato che, visto dal versante dei pediatri di famiglia del Board, non sorprende, vista la scarsa diffusione della Carta dei Servizi Sanitari Regionali o di notizie, comunque inviate, sulla esistenza di tali Reti. Per non parlare della scarsa utilità delle piattaforme regionali sulle quali le Reti ricevono scarsa attenzione e nessuna pubblicizzazione.

Reti nelle quali, bisogna rimarcarlo, quasi mai viene inserito un pediatra di famiglia; per cui tale categoria viene solitamente bypassata, con inevitabili riflessi sullo scarso coinvolgimento del territorio nella gestione della patologia cronica o rara.

## LE PAGINE FORMATIVE

Oltre 1.000 pediatri di famiglia italiani hanno da tempo inserito nella propria attività lavorativa un nuovo strumento informatico, il PediaTotem.

Uno strumento attraverso il quale sono stati già costruiti numerosi questionari, rivolti sia ai pediatri (come nel nostro caso) che ai genitori dei bambini da loro assistiti.

Questo progetto è stata l'occasione per creare, all'interno di questa piattaforma, una nuova sezione, definita Formazione, nella quale ospitare contenuti ed opportunità formative, costruite e strutturate da SIMPE e REPER che ne curano ogni aspetto scientifico e formativo.



*Malattie rare e croniche* è stata la prima sezione inaugurata e *Le Malattie Lisosomiali* sono state le prime patologie ad essere inserite in questa sezione.



Una sezione composta nella quale abbiamo pensato di inserire diversi capitoli (visibili nella foto); innanzitutto vogliamo ricordare quello che abbiamo definito **Repertorizzatore**.

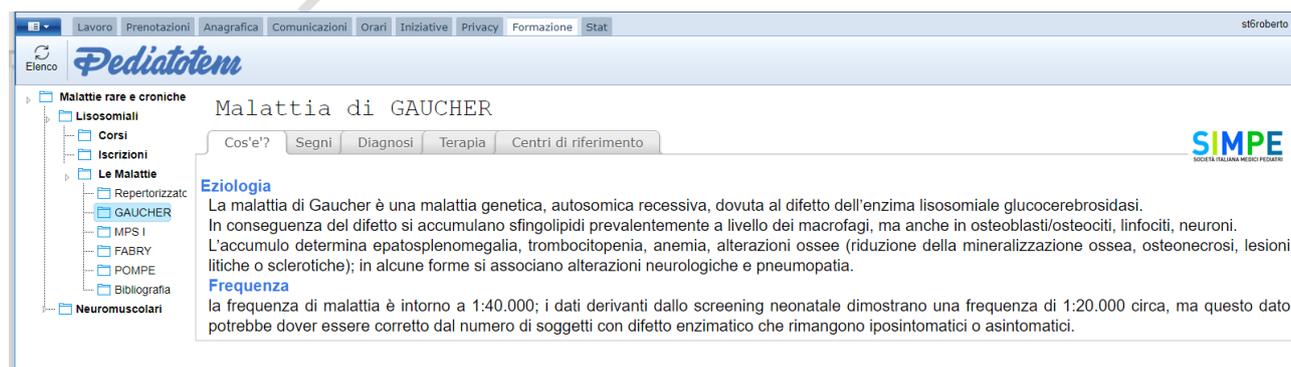


Il pediatra, biffando uno o più dei sintomi elencati, riesce ad avere una indicazione di massima circa la possibilità di essere al cospetto di una delle malattie da accumulo lisosomiale.



Il secondo elemento è rappresentato dalla **descrizione** delle singole patologie, ognuna delle quali esplosa nelle sue singole caratteristiche: *Cos'è, Segni, Diagnosi, Terapia, Centri di riferimento*, con allegata la bibliografia relativa.

Tale descrizione si è avvalsa del contributo fondamentale delle docenti del Board le quali hanno provveduto alla redazione dei contenuti, secondo i canoni di chiarezza e stringatezza che erano stati richiesti.



Elenco **Pediatotem** stfRoberto

Malattie rare e croniche

- Lisosomiali
  - Corsi
  - Iscrizioni
  - Le Malattie
    - Repertorizzate
    - GAUCHER
    - MPS I
    - FABRY
    - POMPE
    - Bibliografia
  - Neuromuscolari

**MPS I**

Cos'e'? Segni Diagnosi Terapie Centri di riferimento

**Sintomatologia nei bambini**

Le forme cliniche della MPS I sono le seguenti:

- **Malattia di Hurler.** Ha esordio nel primo anno di vita; il segno più precoce, usualmente rilevabile nei primi mesi di vita, è il gibbo a livello dorso lombare. Altre manifestazioni cliniche precoci sono rappresentate da ernie, ricorrenti infezioni delle prime vie aeree, ricorrenti otiti, modesta epatomegalia senza variazione di livelli di transaminasi né insufficienza epatica. Successivamente si rendono evidenti ritardo dello sviluppo psicomotorio, lineamenti grossolani, contratture articolari, valvulopatie, opacità corneali, ipoacusia. I soggetti sviluppano precocemente un'insufficienza cardio-respiratoria ed decesso nei soggetti non trattati avviene nella prima /seconda decade di vita.
- **Malattia di Hurler-Scheie.** Ha esordio in età pediatrica, in genere dopo il secondo anno di vita. Il segno più precoce è rappresentato, oltre che dal gibbo, dalla contrattura articolare delle dita, delle mani e delle spalle. Le articolazioni non presentano alcun segno d'infiammazione e la contrattura non è dolorosa; gli indici d'infiammazione di laboratorio sono negativi. Le contratture nel tempo peggiorano e si estendono anche ad altre articolazioni. Il quadro clinico si completa con lineamenti grossolani, ernie, valvulopatie, opacità corneali, ipoacusia e altri segni di disostosi (valgismo delle ginocchia, lussazione delle anche, deviazioni della colonna). L'evoluzione della malattia di Hurler-Scheie è più lenta rispetto alla malattia di Hurler e la compromissione neurologica assente o modesta.
- **Malattia di Scheie.** Ha esordio tardivo, decorso più lento delle due

**SIMPE**  
SOCIETÀ ITALIANA MEDICI PEDIATRI

Elenco **Pediatotem** stfRoberto

Malattie rare e croniche

- Lisosomiali
  - Corsi
  - Iscrizioni
  - Le Malattie
    - Repertorizzate
    - GAUCHER
    - MPS I
    - FABRY**
    - POMPE
    - Bibliografia
  - Neuromuscolari

**FABRY**

Cos'e'? Segni Diagnosi Terapie Centri di riferimento

**Terapia**

Oltre a diverse terapie "sintomatiche" impiegate costantemente per attenuare i sintomi legati alla malattia, dal 2001 si è resa disponibile la prima terapia specifica per la malattia di Fabry, la terapia enzimatica sostitutiva.

Due distinte proteine, ottenute attraverso la tecnologia del DNA ricombinante, sono disponibili per il trattamento sostitutivo della MF: l'agalsidasi alfa (Replaste; Shire Human GeneticTherapies, Dublin, Ireland) e l'agalsidasi beta (Fabrazyme; Genzyme Corporation, Cambridge, MA).

Numerosi studi hanno dimostrato che i due enzimi ricombinanti possiedono identiche proprietà biochimiche e sono paragonabili per composizione aminoacidica, attività specifica, stabilità e uptake da parte di fibroblasti in coltura, e presentano alcune differenze nel tipo di glicosilazione e nell'uptake cellulare mediato dal recettore del mannosio-6-fosfato.

Sia l'agalsidasi alfa che l'agalsidasi beta contengono  $\alpha$ -gal A umana ricombinante, ma sono prodotte diversamente e sono approvate per la somministrazione a dosi diverse. L'agalsidasi alfa è prodotta in una linea cellulare umana mediante attivazione genica, ed è somministrata in infusione endovenosa alla dose di 0.2 mg/kg a settimane alterne, di solito senza premedicazione di routine.

L'agalsidasi beta è prodotta in cellule ovariche di criceto cinese mediante tecniche ricombinanti ed è somministrata in infusione endovenosa alla dose di 1.0 mg/kg ogni 2 settimane, di solito previa premedicazione antipiretica e/o antistaminica.

La terapia si è rivelata efficace nel rallentare la progressione del danno renale e cardiaco e nel migliorare i sintomi legati al coinvolgimento del sistema nervoso periferico e vegetativo (udito, acroparestesie, disturbi gastrointestinali).

Dal 2017 si è resa disponibile in Italia la prima terapia chaperonica per la malattia di Fabry, commercializzata da Amicus con il nome di Galafold (Migalastat). Tale farmaco, somministrato per via orale, è indicato come trattamento a lungo termine negli adulti e adolescenti maggiori di 16 anni con una diagnosi accertata di malattia di Fabry e caratterizzati da una mutazione suscettibile (dette mutazioni "amenable") sulla base degli studi di fase III FACETS e ATTRACT che hanno mostrato una riduzione statisticamente significativa dell'indice di massa ventricolare sinistra (LVMI), e una stabilizzazione della funzionalità renale.

**SIMPE**  
SOCIETÀ ITALIANA MEDICI PEDIATRI

Il settore *Diagnosi* è arricchito dalla possibilità di arrivare alla diagnosi di sospetto o di esclusione inserendo i sintomi in uno specifico **algoritmo interattivo**.

Elenco **Pediatotem** stfRoberto

Malattie rare e croniche

- Lisosomiali
  - Corsi
  - Iscrizioni
  - Le Malattie
    - Repertorizzate
    - GAUCHER
    - MPS I
    - FABRY
    - POMPE**
    - Bibliografia
  - Neuromuscolari

**POMPE**

Cos'e'? Segni Diagnosi Terapie Centri di riferimento

**Diagnosi**

Gli esami di laboratorio di I livello mostrano un incremento degli enzimi muscolari: CPK, transaminasi, LDH. Non raramente l'aumento degli enzimi muscolari può rimanere un segno isolato anche per anni prima della comparsa dei sintomi della malattia. Pertanto di fronte ad una iperCKemia persistente anche se riscontrata per caso, il pediatra deve pensare anche alla malattia di Pompe nel percorso di diagnosi differenziale.

La diagnosi definitiva di malattia di Pompe si basa sul dosaggio dell'attività enzimatica della maltasi acida su un prelievo di sangue periferico (leucociti) o su biopsia muscolare.

Da pochi anni è possibile dosare l'attività enzimatica anche su gocce di sangue essiccate su una speciale carta (Dried Blood Spot, DBS). L'uso del DBS è particolarmente indicato per la semplicità nell'esecuzione del prelievo e per la possibilità di inviare il campione nel laboratorio specializzato in una busta chiusa a mezzo posta (LINK a elenco centri ??) . Oggi rappresenta il modo migliore per testare i casi sospetti e, in alcune regioni italiane, viene utilizzato per lo screening della malattia di Pompe nei neonati nell'ambito dello screening neonatale esteso delle malattie metaboliche.

Per la diagnosi definitiva è necessaria la conferma mediante analisi enzimatica su leucociti e la successiva analisi genetica del gene GAA. Dopo la conferma diagnostica è indispensabile rivolgersi a strutture altamente specializzate dove sia presente un team di specialisti multidisciplinare che possa prendere in carico il paziente e seguirlo nel complesso percorso di cura.

Eta'?

Maggiore di 1 anno

Minore di 1 anno

**SIMPE**  
SOCIETÀ ITALIANA MEDICI PEDIATRI

Un algoritmo che presenta, laddove indispensabile, anche una descrizione grafica del sintomo richiamato.

Elenco **Pediatotem** st6roberto

Lavoro Prenotazioni Anagrafica Comunicazioni Orari Iniziative Privacy Formazione Stat

- Malattie rare e croniche
  - Lisosomiali
    - Corsi
    - Iscrizioni
    - Le Malattie
      - Repertorizzate
      - GAUCHER
      - MPS I
      - FABRY
      - POMPE
      - Bibliografia
    - Neuromuscolari

Gli esami di primo livello che orientano verso la diagnosi sono costituiti da ipergammaglobulinemia e aumento della ferritina plasmatica. La conferma diagnostica viene dal dosaggio dell'enzima. Questo può essere fatto sul cartoncino usualmente utilizzato per lo screening neonatale, che presenta il vantaggio di poter essere inviato per posta al laboratorio; tuttavia a causa della possibilità di falsi positivi e, in misura minore, di falsi negativi, il risultato dell'esame deve essere controllato nei leucociti o nei fibroblasti. Lo studio di genetica molecolare permette l'identificazione degli eterozigoti (portatori sani) e la consulenza genetica alla famiglia.

**Proposta di algoritmo per la diagnosi precoce di malattia di Gaucher in eta' pediatrica**

Valutare la presenza di:

- 1) Deformità a fiasca di Erlenmeyer (se Rx disponibile)
- 2) Rallentamento o ritardo della crescita
- 3) Aumento dei livelli di ferritina

Presente >= 1 criterio

No, nessuno

## Alterato Rimodellamento Osseo

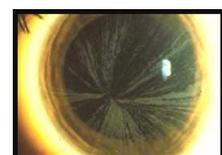
- Alterazioni del modellamento tubulare delle ossa lunghe: rimodellamento delle zone metafisaria e diafisaria, con progressivo allargamento delle metafisi
- Aree distali dei femori e prossimali di tibia e omero
- Età di comparsa: pre-pubere con successiva progressione
- Presente nell'80% dei malati in età adulta
- Immagine radiografica: deformità "a fiasco" di Erlenmeyer



## Proposta di algoritmo per la diagnosi precoce di malattia di FABRY in eta' pediatrica

Valutare la presenza di uno qualunque dei seguenti criteri principali:

- 1) Altre caratteristiche della neuropatia delle piccole fibre della malattia di Fabry:
  - fattori scatenanti il dolore; febbre stress, attività fisica, esposizione a caldo/freddo (differenzia la malattia di Fabry dalla neuropatia periferica diabetica)
  - crampi addominali post-prandiali, diarrea, sazietà precoce
  - deficit sensoriali (anomalia nella percezione periferica di caldo/freddo)
- 2) Angiocheratomi
- 3) Cornea verticillata (Lampada a fessura)
- 4) Ipo o anidrosi
- 5) Intolleranza a calore/esercizio
- 6) Disfunzione renale: microalbuminuria, proteinuria, riduzione della velocità di filtrazione glomerulare stimata
- 7) Ipertrofia ventricolare sinistra
- 8) Ritardo della crescita, pubertà ritardata
- 9) Anamnesi positiva per ereditarietà X-linked (dolore, complicazioni a livello cardiaco, renale o neurologico)



L'ultima parte è rappresentato dall'elenco, per ogni patologia e con annessi indirizzi mail di contatto, dei vari *Centri di riferimento* esistenti sul territorio nazionale, divisi per Regioni.

E', questo, di notevole importanza proprio per fornire un supporto, immediatamente e semplicemente fruibile, ai pediatri di famiglia e promuovere migliori e più diretti rapporti tra il pediatra ed il Centro di riferimento.

The screenshot shows the 'Pediatotem' web application interface. The main content area is titled 'Malattia di GAUCHER' and has a navigation menu with options: 'Cos'e'?', 'Segni', 'Diagnosi', 'Terapia', and 'Centri di riferimento'. The 'Centri di riferimento' section is active and displays a list of centers across various Italian regions, organized by region. Each region has a table listing the center name, the clinician, and the contact email address.

Regione	Presidio	Clinico	e-mail
Abruzzo	Osp. Pescara	Dr.ssa Mohr	amohr@unich.it
	Basilicata		
Basilicata	Ospedale San Carlo - Potenza	Dr.ssa Amendola	angela.amendola@ospedalesancarlo.it
	Calabria		
Calabria	AZIENDA OSPEDALIERA "Pugliese-Ciacco" di Catanzaro	Prof.ssa Concolino	dconcolino@unicz.it
	Osp. Cosenza	Dr. Sperli	d.sperli@aocs.it
	Campania		
Campania	Ospedale Federico II - Napoli	Prof. Parenti	parenti@unina.it
	Emilia Romagna		
Emilia Romagna	Ospedale S. Orsola-Malpighi - Bologna	Prof. Pession	andrea.pession@unibo.it
	Policlinico di Modena	Dr.ssa Cellini	cellini.monica@policlinico.mo.it
	Ospedale Guglielmo da Saliceto - Piacenza	Prof. Biasucci	g.biasucci@ausl.pc.it
FRIULI V. G.			
FRIULI V. G.	Ospedale Burlo Garofalo - Trieste	Dr.ssa Bruno	irene.bruno@burlo.trieste.it
	Ospedale Udine	Dr. Ciana	malattierare@asud.sanita.fvg.it

PREL

## I CORSI

Sempre attraverso l'utilizzo della piattaforma web, nella sezione *Formazione*, abbiamo messo in cantiere una serie di WebConferences con le professoressse che erano parte del Board Scientifico del Progetto: Maja Di Rocco, Federica Deodato, Daniela Concolino, coordinate dalla collega Maria Giuliano.

Ognuna delle docenti ha condotto due incontri, secondo il seguente schema:

23/01/2019	Malattia di Pompe	Federica Deodato
24/01/2019	MPS I e Malattia di Gaucher	Maja Di Rocco
29/01/2019	MPS I e Malattia di Gaucher	Maja Di Rocco
30/01/2019	Malattia di Pompe	Federica Deodato
6/02/2019	Malattia di Fabry	Daniela Concolino
12/02/2019	Malattia di Fabry	Daniela Concolino

I corsi si sono svolti nella fascia di orario 14,00 – 15,00 per dare a tutti i pediatri interessati la possibilità di partecipare, considerando i diversi orari di apertura degli ambulatori.

I pediatri hanno avuto modo di prenotare la propria partecipazione, scegliendo la data preferita, attraverso il proprio software, e venendo contattati in automatico con indicazione del link cui collegarsi.

I Corsi, riservati a un massimo di 40 pediatri (anche non iscritti SIMPE), hanno riscosso un notevole successo, documentato sia dal numero di iscritti (spesso superiore al massimo previsto) sia dalle mail di ringraziamento di numerosi dei colleghi partecipanti.

Successo legato, riteniamo, sia alla formula interattiva ed alla tempistica utilizzata, oltre che alla perizia delle docenti.

Elenco <b>Pediatotem</b>					
Malattie rare e croniche <b>Malattie rare lisosomiali</b>					
Iscrizioni					
Malattia di Pompe 2019-01-23 14:00:00					
	cognome	nome	cellulare	email	Data iscrizione
1			3488550920		2019-01-07 18:43:42
2	Agolini	Debora	3307462409		2019-01-15 13:56:52
3	Antonelli	Lucietta	3325643923	lucietta_antonelli@tin.it	2019-01-14 23:19:51
4	Avino	Oemmano	3299741713	avinogennaro@gmail.com	2019-01-07 20:04:46
5	Barfolucci	Eleonora	3333307987	barfoluccielenora@gmail.com	2019-01-02 08:34:44
6	Braico	Giuseppe	3327244777	g.braico@gmail.com	2019-01-07 09:55:59
7	Cappellini	Cristiana	3396070488	c.cappellini@alice.it	2019-01-02 11:23:55
8	Carboni	Andrea	3285481932		2019-01-13 23:29:38
9	Carpino	Antonio	3386780374	ped.carpino@libero.it	2019-01-15 11:52:27
10	Castiglione	Maddie	3338639761	maddiecastiglione@gmail.com	2019-01-08 14:27:45
11	Comatta	Fabrizio	3355484988	studiocomatta@hotmail.it	2019-01-17 10:01:14
12	Cremonesi	grta	3391629163		2019-01-13 23:07:29
13	Cuzzucoli	Melina	3355582980	m.cuzzucoli@alice.it	2019-01-17 19:25:34
14	D'Agostino	Caterina	330675559		2019-01-22 18:57:40
15	De Angelis	Massimo	3333795057	massimodean@alice.it	2019-01-02 08:55:39
16	De Cristoforo	Loredana	3382287284	decrisfordoro@libero.it	2019-01-21 08:42:16
17	De Felice	Ogastano	3345029958	giustinoefelice@gmail.com	2019-01-07 11:17:14
18	De Gregorio	Patrizia	3356298816	patriziadegregorio@live.it	2019-01-10 14:39:00
19	D'Andrea	Maria	3329225812	maria.dandrea3@virgilio.it	2019-01-14 09:39:39
20	Gaiese	Antonio	3480713995	antonio.gaiese@libero.it	2019-01-02 13:48:12
21	Giampaolo	Giuliana	3337207975	giulianagiampaolo@libero.it	2019-01-14 13:54:22
22	Giuliano	Maria	3394773494	mariajuly@iscali.it	2019-01-05 18:42:56
23	Ippoliti	Vincenzo	360384341	vippo@iscali.it	2019-01-02 16:01:02
24	Lanciprima	Giuliano	330739000	giulianolanciprima@live.it	2019-01-09 15:34:40
25	Lapacciana	Eustachio	3382384253	e.lapacciana@iscali.it	2019-01-02 15:06:42
26	Lepido	Mariangela	360663987	lepido.mariangela@alice.it	2019-01-23 12:51:53
27	Mancini	Veronica	330802391		2019-01-16 12:46:36
28	Marchione	Luigi Ferdinando	3387088622	luigimarchionestudio@libero.it	2019-01-03 09:27:26
29	Mazzone	Teresa	3920793907	mazzoneateresa14@gmail.com	2019-01-08 17:04:40
30	Meliola	Liliana	3307672224		2019-01-15 17:33:35
31	Merolla	Ennio	3397632221	ennio@libero.it	2019-01-04 10:19:06
32	Mirabella	Sira Lucilla	336769226		2019-01-13 09:34:52
33	Molino	Ornella	3303648909	ornellamolino@tin.it	2019-01-02 08:42:12
34	Moscatò	Gianna Maria	3293798993	m.moscat@gmail.com	2019-01-11 16:18:56
35	Mulas	Roberta	3470971036	robia.mulas@gmail.com	2019-01-13 18:57:44
36	Palma	Maria Maddalena	360384353	m.palma5@virgilio.it	2019-01-04 12:26:12
37	Paielli	Silvia	330741325		2019-01-23 13:52:44
38	PARODI	LORENZO	3275686556	lorparodi@libero.it	2019-01-16 19:56:08
39	Perrone	Filomena	3405432535	pediatraperrone@libero.it	2019-01-22 18:21:41
40	Pulito	Giuseppe	3489004786		2019-01-10 23:57:36
41	Puliti	Antonino	330366311	rino.puliti64@gmail.com	2019-01-14 08:14:19
42	sabetti	patrizia sabetti	3334858683		2019-01-13 19:33:46
43	Saggese	teresa	3929210106		2019-01-11 16:38:38
44	Squazzini	Giuseppe	336257200	squazzini1957@gmail.com	2019-01-04 17:23:51
45	Traverso	Alberto	3327214129	traversoalberto@iscali.it	2019-01-14 08:31:56
46	Zrietta	Ermenia	3307259156	ermenia.zrietta@fastwebnet.it	2019-01-02 15:48:38

I Corsi sono stati registrati in diretta, previo consenso delle docenti, e sono stati inseriti in una apposita pagina del sito [www.simpeservizi.it](http://www.simpeservizi.it), in modo da poter essere richiamati in ogni momento dagli iscritti alla SIMPE, sia in versione integrale che nella sola versione audio.

Dashboard | Contenuto | Servizi | Persone | WebMail | Protocolloazione | segreteria generale | Esci

**SIMPE** servizi Account | Logout

HOME | SERVIZI | INFO | CONVENZIONI | **FORMAZIONE** | RICERCA | VERIFICA ASSOCIATO | PAGAMENTO ANNUALITÀ

AREA RISERVATA AI QUADRI SIMPE CARRELLO

NAZIONALE

REGIONALE >

INTER-REGIONALE

WEBCONFERENZE MALATTIE LISOSOMIALI M DI FABRY - CONCOLINO

WEBINAR MALATTIE NEUROMUS M DI GAUCHER ED MPSI - DI ROCCO

LEZIONE IN DIRETTA M DI POMPE - DEODADO

TELEVOTO SIMPE

I MIEI CREDITI ECM (SIMPE)

**SIMPE**

**II MEDICI PEDIATRI**



M di Fabry - CONCOLINO

The screenshot shows a video player interface. The main content is a slide with the following text:

- SIMPE** SOCIETÀ ITALIANA MEDICI PEDIATRI
- PERCORSO FORMATIVO/INFORMATIVO a cura della la Rete Pediatrica di Epidemiologia e Ricerca (RePER) della Società Italiana Medici Pediatri (SIMPe)
- REPER
- Malattie da Accumulo Lisosomiale
- MALATTIA DI ANDERSON-FABRY**
- Prof.ssa D. Concolino  
Direttore Pediatria  
Università "Magna Graecia"  
Catanzaro

At the bottom of the slide, it says "0:00 / 59:47". On the right side of the video player, there is a small video feed of a woman, identified as "Prof.ssa Daniela Concolino".

Gli stessi Corsi registrati sono fruibili dagli iscritti alla SIMPE anche attraverso il sito [www.simpe.it](http://www.simpe.it)

REPER

REPER

**Rete Pediatrica di Epidemiologia e Ricerca (REPER)**

**Società Italiana Medici Pediatri (SIMPE)**

Sede Legale: Via Antonio De Benedictis n. 16/C, 64100 Teramo

C.F. 97764690588

P.IVA 14011841005

Sede Operativa: Via Properzio n. 6, 00193 Roma