

malattie rare



Rete Interregionale del Piemonte e della Valle d'Aosta per la prevenzione, la sorveglianza,  
la diagnosi, la terapia delle malattie rare

# **RACCOMANDAZIONI PER LE MALATTIE LISOSOMIALI**

**(codici di esenzione RCG060, RCG080, RCG140)**

Versione aggiornata al gennaio 2021

## SOMMARIO

<b>PREFAZIONE</b>	<b>2</b>
<b>REDAZIONE DEL DOCUMENTO</b>	<b>4</b>
<b>Coordinatori</b>	<b>4</b>
<b>Partecipanti al gruppo tecnico</b>	<b>4</b>
<b>DOMICILIAZIONE DELLE TERAPIE FARMACOLOGICHE ENDOVENESE PER LE MALATTIE LISOSOMIALI</b>	<b>6</b>
<b>Premesse normative</b>	<b>6</b>
<b>ANALISI DI LABORATORIO</b>	<b>8</b>
<b>Riferimenti</b>	<b>9</b>
<b>BIBLIOGRAFIA</b>	<b>10</b>

## PREFAZIONE

Le malattie lisosomiali sono disordini ereditari del metabolismo che compromettono la funzione dei lisosomi; comprendono un gruppo di disordini monogenici del catabolismo lisosomiale, la maggior parte dei quali ereditati con modalità autosomica recessiva, ad eccezione di tre, che sono ereditati con modalità X-linked. Le malattie lisosomiali sono causate da mutazioni in geni che codificano per proteine lisosomiali fra cui: glicosidasi lisosomiali, proteasi, proteine integrali di membrana, proteine trasportatrici, enzimi modificatori o attivatori. Le mutazioni nei geni lisosomiali compromettono la funzione delle proteine codificate; ne consegue una malfunzione lisosomiale con graduale accumulo dei substrati non degradati nel lisosoma, determinando la disfunzione e la morte cellulare all'interno dei tessuti ed organi bersaglio (1).

Le malattie lisosomiali sono classificate in base alle caratteristiche biochimiche del substrato accumulato. Fra le più comuni si annoverano le malattie da accumulo di lipidi (malattia di Fabry, malattia di Gaucher, malattia di Niemann Pick), le malattie da accumulo di mucopolisaccaridi (ovvero le mucopolisaccaridosi) e le malattie da accumulo di glicoproteine e glicogenosi (2).

Dal punto di vista epidemiologico tali malattie – rare singolarmente – hanno un'incidenza complessiva di 1:50.000-1:250.000 nati vivi (3) (circa 85-90 nuovi casi/anno nel nostro Paese). Le più comuni sono la malattia di Fabry (2.5:100.000 individui di sesso maschile), la malattia di Gaucher (2:100.000 individui) e la malattia di Pompe (2.5:100.000 individui) (4). Si tratta di dati sottostimati poiché il calcolo dell'incidenza presume che tutti i casi siano accertati o che sia conosciuta la frequenza esatta dei portatori, eventualità spesso non possibile nel caso di diverse patologie lisosomiali, diagnosticate molti anni dopo la loro iniziale presentazione sintomatologica. La prevalenza delle malattie lisosomiali dipende invece dall'incidenza della patologia e dalla sopravvivenza media per ciascuna malattia. Con l'approvazione di molte terapie per le malattie lisosomiali ed il miglioramento delle terapie di supporto, la sopravvivenza dei pazienti è notevolmente migliorata e, di conseguenza, anche la prevalenza è incrementata soprattutto nei paesi con maggiore disponibilità di risorse (1).

La conseguenza clinica dell'accumulo del substrato nei tessuti ed organi bersaglio è l'associazione variabile di manifestazioni viscerali, ematologiche, scheletriche e neurologiche. Spesso vi è una parziale sovrapposizione fenotipica tra i diversi disturbi. I sintomi possono emergere ad età variabile, in alcuni casi in epoca intrauterina o neonatale (con idrope fetale), in età pediatrica oppure diventare evidenti in tarda età adulta (5).

Frequente è la presentazione in età pediatrica con manifestazioni neurodegenerative che spesso si accompagna a visceromegalia. I fenotipi clinici sono complessi e le forme neurologiche sono spesso progressive comportando più o meno gravi menomazioni fisiche e/o neurologiche (5).

La diagnosi si basa sulle manifestazioni cliniche e sulla documentazione di accumulo di substrato nei tessuti bersaglio oppure su esami di laboratorio che documentano deficit enzimatici o alterazioni genetiche specifiche. Purtroppo, la diagnosi – in particolare dei casi più lievi con una sopravvivenza più lunga – è spesso ritardata a causa della presenza di sintomi clinici comuni ad altre condizioni più frequenti.

La progressiva comprensione della patofisiologia di queste malattie ha determinato importanti progressi anche dal punto di vista terapeutico. La terapia di sostituzione enzimatica (ERT) è la pietra angolare degli odierni protocolli di trattamento. Sono inoltre state approvate anche terapie basate su piccole molecole che riducono l'accumulo inibendo la produzione dei substrati immagazzinati (1).

È in discussione a livello nazionale l'ampliamento dei pannelli di screening neonatale alle malattie lisosomiali. Questo approccio, unito allo screening di popolazioni a rischio e alla disponibilità di terapie sostitutive, potrebbe migliorare la cura dei pazienti e aiutare la prevenzione delle malattie lisosomiali in future gravidanze.

Per la prevalenza cumulativa relativamente alta, per le conseguenze debilitanti delle loro manifestazioni cliniche che comportano menomazioni fisiche e neurologiche, per gli alti costi delle terapie attualmente disponibili e per la necessità di un approccio multidisciplinare per la cura, le malattie lisosomiali rappresentano una sfida per i pediatri ed i medici specialisti dell'adulto e un pesante onere in termini di salute pubblica e costi economici.

In considerazione di quanto sopra esposto nel 2013 si è già costituito un Gruppo tecnico-scientifico di lavoro del Piemonte e della Valle d'Aosta per le malattie lisosomiali più frequentemente diagnosticate sul territorio delle due regioni con lo scopo di individuare idonei criteri diagnostici, clinici, bioumorali e strumentali, definendo altresì un percorso diagnostico terapeutico e assistenziale appropriato, sulla base della letteratura scientifica, delle linee guida nazionali ed internazionali e della buona pratica clinica.

In sintonia con altre iniziative simili, il gruppo di lavoro è costituito da professionisti operanti all'interno del Sistema Sanitario Nazionale, organizzati in un sistema in rete, capaci di produrre un'offerta di presa in carico multidisciplinare, adeguata ai diversi livelli di complessità di questi pazienti.

Tale rete ha come finalità la corretta gestione dei pazienti con malattia lisosomiale, così come il censimento di nuovi e vecchi casi, la diffusione ai Medici di Medicina Generale, ai Pediatri di libera scelta e agli altri Specialisti coinvolti delle raccomandazioni contenute nel Percorso Diagnostico Terapeutico Assistenziale (PDTA) nonché la formazione del personale sanitario.

## REDAZIONE DEL DOCUMENTO

### Coordinatori

- Alpa M., Centro di Ricerche di Immunopatologia e Documentazione sulle Malattie Rare – CMID Torino
- Baldovino S., Centro di Ricerche di Immunopatologia e Documentazione sulle Malattie Rare – CMID Torino
- Benso, A.S. SCU Endocrinologia, Diabetologia e Metabolismo, Dipartimento di Scienze Mediche, Università di Torino, AOU Città della Salute e della Scienza di Torino, in rappresentanza della Rete Endocrino Diabetologica della Regione Piemonte
- Pagliardini V., SC Pediatria - Presidio "Ospedale Infantile Regina Margherita" - AOU Città della Salute e della Scienza di Torino
- Roccatello D., Centro di Ricerche di Immunopatologia e Documentazione sulle Malattie Rare - CMID Torino
- Spada M., SC Pediatria - Presidio "Ospedale Infantile Regina Margherita" - AOU Città della Salute e della Scienza di Torino

### Partecipanti al gruppo tecnico

#### ASL Città di Torino

- Alpa M., Centro di Coordinamento della Rete Malattie Rare del Piemonte e della Valle d'Aosta
- Baldovino S., Centro di Coordinamento della Rete Malattie Rare del Piemonte e della Valle d'Aosta
- Cavallo R., Neurologia Ospedale SG Bosco
- Fenoglio R., Nefrologia e Dialisi Ospedale SG Bosco
- Roccatello D., Centro di Coordinamento della Rete Malattie Rare del Piemonte e della Valle d'Aosta

#### AOU Città della Salute e della Scienza – Torino

- Benso A.S., SCU Endocrinologia, Diabetologia e Metabolismo, Dipartimento di Scienze Mediche, Università di Torino, AOU Città della Salute e della Scienza di Torino
- Cerrato, P. Stroke Unit
- Corsi, D. Direzione Sanitaria
- De Ferrari, GM. SC Cardiologia U; A.O.U. Città della Salute e della Scienza di Torino
- Deaglio, S. SCU Immunogenetica e Biologia dei Trapianti.
- Ghigo E., SCU Endocrinologia, Diabetologia e Metabolismo, Dipartimento di Scienze Mediche, Università di Torino, AOU Città della Salute e della Scienza di Torino
- Mengozzi G., Biochimica Clinica, Ospedale Molinette
- Mongini T, Neurologia, Ospedale Molinette
- Pagliardini V., SC Pediatria - Presidio "Ospedale Infantile Regina Margherita" - AOU Città della Salute e della Scienza di Torino
- Pavanello E., S.S. Screening prenatale e neonatale - Presidio "Ospedale Infantile Regina Margherita"- AOU Città della Salute e della Scienza di Torino
- Raineri, C. SC Cardiologia U; A.O.U. Città della Salute e della Scienza di Torino
- Regis G., Radiologia, Ospedale CTO

- Spada M., SC Pediatria - Presidio "Ospedale Infantile Regina Margherita" - AOU Città della Salute e della Scienza di Torino

#### ASO Ospedale Maggiore della Carità - Novara

- Aimaretti G., SCU Endocrinologia, Diabetologia e Metabolismo
- Cantaluppi V. Dipartimento Medicina Traslazionale, Università del Piemonte Orientale

#### ASO S. Croce e Carle – Cuneo

- Besso L., SC Nefrologia e Dialisi
- Peduto A., SC Pediatria

#### ASL Torino 4

- Grosso Marra W., Cardiologia Ospedale di Ivrea
- Paparello D.M., Neurologia Ospedale di Ciriè

#### ASL Torino 5

- Deorsola B., Medicina Interna, Ospedale di Moncalieri

#### Ospedale Gradenigo/Humanitas

- Lusardi P., Cardiologia, Ospedale Gradenigo

#### Forum Piemontese Malattie Rare A-RARE

- Bisconti A.
- Nave L.

## DOMICILIAZIONE DELLE TERAPIE FARMACOLOGICHE ENDOVENOSE PER LE MALATTIE LISOSOMIALI

### PREMESSE NORMATIVE

Il DPCM 29 novembre 2001 e le successive modificazioni inseriscono le Cure domiciliari nell'ambito dell'assistenza distrettuale da attuarsi, tra le altre, anche tramite assistenza programmata (assistenza domiciliare integrata, assistenza programmata domiciliare ad includere le varie forme di assistenza infermieristica territoriale).

Tali cure devono essere fornite dal Sistema Sanitario Regionale.

Il "Documento sulla somministrazione a domicilio di farmaci ad alto costo per persone con malattia rara", approvato dalla Commissione Salute nella riunione del 27.03.2013, prevede che:

- Ogni Regione nella propria autonomia decide se, ed eventualmente come, inserire l'attività infermieristica offerta dalle ditte private per ottemperare alla somministrazione domiciliare di tali farmaci;
- le aziende di assistenza infermieristica eventualmente accreditate per l'assistenza domiciliare dalle singole Regioni dovranno rivolgersi per la somministrazione domiciliare di tali trattamenti alle Regioni e non alle singole Aziende sanitarie o ai singoli reparti ospedalieri;
- a definire modalità e regole sono le Regioni;
- il personale delle ditte eventualmente incaricato di somministrare a domicilio i farmaci lo faccia all'interno di un Piano Assistenziale Integrato e prioritariamente attraverso l'unità valutativa distrettuale sotto diretta responsabilità e controllo del Distretto;
- le informazioni relative al monitoraggio di parametri di efficacia e l'evidenza di eventuali effetti avversi siano primariamente comunicate all'Azienda Sanitaria di residenza del paziente.

L'Agenzia Italiana del Farmaco ha autorizzato in scheda tecnica la somministrazione domiciliare di alcuni farmaci ad uso endovenoso utilizzati per la cura delle patologie rare. Inoltre, con la determina 341-2020 del 30.03.2020 ha esteso tale possibilità per il periodo dell'emergenza COVID a tutte le terapie enzimatiche sostitutive previa valutazione di alcune caratteristiche cliniche del paziente.

Tutto ciò premesso, si ricorda che l'eventuale attivazione della somministrazione domiciliare di farmaci endovenosi per persone di malattia rara deve avvenire in seguito ad attenta valutazione delle situazioni cliniche e logistiche del paziente e della famiglia da parte degli specialisti, congiuntamente con il Medico di Medicina Generale o il Pediatra di Libera Scelta e le equipe distrettuali con la stesura di un Piano Assistenziale Individuale. Qualora il medico che ha in carico il paziente ritenga necessaria la somministrazione domiciliare per motivi logistici (quali ad esempio la distanza notevole della residenza o del domicilio del paziente da centri ospedalieri o territoriali ove possa avvenire la somministrazione dei farmaci), dovrà contattare il Distretto Sanitario del Paziente ed il Pediatra di Libera Scelta o il Medico di Medicina Generale (PLS/MMG) al fine di attuare le valutazioni necessarie per la preparazione del Piano Assistenziale Individuale. Occorrerà anche avvisare il Centro di Coordinamento della Rete per le Malattie Rare del Piemonte e della Valle d'Aosta.

Tale procedura andrà attivata anche per i pazienti presi in carico da Centri Extraregionali. Le riunioni necessarie ad organizzare la presa in carico del paziente potranno avvenire anche in modalità telematica.

La valutazione da parte del gruppo congiunto che deve includere il medico specialista che ha in carico il paziente, un rappresentante del distretto, il PLS/MMG deve in prima istanza favorire delle soluzioni che permettano la somministrazione delle terapie domiciliari in setting assistenziali più vicini possibile al domicilio del paziente, sfruttando a tale fine anche le Case della Salute.

Se dovesse essere ritenuta indispensabile la somministrazione domiciliare (difficoltà logistiche estreme per lo spostamento del paziente, o gravissime situazioni patologiche), le Aziende Sanitarie Regionali dovranno attuare tutte le procedure necessarie a garantire la somministrazione mediante Assistenza Domiciliare Integrata.

Qualora sussistano insormontabili impedimenti logistici all'attivazione dell'Assistenza Domiciliare Integrata e si debba ricorrere all'ausilio di ditte esterne occorrerà stabilire accordi che non potranno avvenire a livello di singola Azienda Sanitaria Locale, ma dovranno necessariamente coinvolgere la direzione Sanità e Welfare e il Centro di Coordinamento della Rete Interregionale per le Malattie Rare.



## ANALISI DI LABORATORIO

La determinazione dell'attività enzimatica su Dried Blood Spot (DBS) è eseguita per Piemonte e Valle d'Aosta presso la S.C. BIOCHIMICA CLINICA della Città della Salute e della Scienza di Torino.

Per i seguenti dosaggi:

- $\alpha$ -galattosidasi A (Malattia di Fabry)
- $\alpha$ -glucosidasi acida (Malattia di Pompe)
- $\alpha$ -iduronidasi (Mucopolisaccaridosi di tipo 1- MPS1)
- $\beta$ -glucosidasi (Malattia di Gaucher)
- Galattocerebrosidasi (Malattia di Krabbe)
- Sfingomielinasi Acida (Malattia di Niemann Pick tipo A/B).

I campioni di Dried Blood Spot devono essere prelevati secondo le modalità previste per lo screening neonatale e inviati - dal lunedì al venerdì dalle ore 8.00 alle ore 15.00- al Punto Accettazione Raccolta Campioni (PARC) del Presidio OIRM-S.Anna, Piazza Polonia, 94 -10126 Torino. Trattandosi di attività enzimatica va posta la massima attenzione alle condizioni di trasporto e di conservazione delle macchie di sangue essiccate, che devono essere conservate refrigerate e al riparo dall'umidità.

Poiché molto recentemente è stato introdotto nella diagnostica delle malattie lisosomiali anche la determinazione dei substrati, il laboratorio ha iniziato una fase di validazione, con l'obiettivo di rendere accessibili per l'attività diagnostica routinaria, a partire dal primo semestre del 2021, i seguenti dosaggi su plasma e Dried Blood Spot:

- Globotriaosilsfingosina (lysoGb3, Fabry)
- Glucosilsfingosina (Glu-SPH, Gaucher)
- Lisosfingomielina (SPC, Niemann Pick A/B)
- Psicosina (Gal-SPH, Krabbe)

Infine è in programma il completamento della diagnostica biochimica delle malattie lisosomiali attraverso le seguenti determinazioni di attività enzimatica su Dried Blood Spot:

- Iduronato-2-solfatasi (MPS 2)
- alfa-N-acetilglucosaminidasi (MPS 3B)
- N-acetilgalattosammina 6-solfatasi (MPS 4A)
- Beta-galattosidasi (MPS 4B)
- N-acetilgalattosammina-4-solfatasi (MPS 6)
- Beta-glucuronidasi (MPS 7)
- Chitotriosidasi
- Glucosaminogluani (GAGs) su urine e DBS

## RIFERIMENTI

G.Mengozzi, S.C. Biochimica Clinica AOU Città della Salute e della Scienza di Torino.

[gmengozzi@cittadellasalute.to.it](mailto:gmengozzi@cittadellasalute.to.it)

E. Pavanello, S.S. Screening prenatale e neonatale - Presidio Ospedale Infantile Regina Margherita

[epavanello@cittadellasalute.to.it](mailto:epavanello@cittadellasalute.to.it)

Tel. 0113131814

Settore cromatografia - SC Biochimica clinica

[fabio.settanni@unito.it](mailto:fabio.settanni@unito.it)

Tel. 0116336375

## BIBLIOGRAFIA

1. Platt FM et al. Lysosomal storage diseases. Nat Rev Dis Primers. 2018 Oct 1;4(1):27.
2. Nair V et al. Lysosomal storage disorders affecting the heart: a review. Cardiovasc Pathol. 2019 Mar-Apr;39:12-24.
3. Meikle PJ et al. Prevalence of lysosomal storage disorders. JAMA 1999; 281:249-254.
4. US National Library of Medicine, Genetic Home Reference. NIH <https://ghr.nlm.gov/> (2018)
5. Parenti G et al. New strategies for the treatment of lysosomal storage disease. International J of Molecular Medicine 2013; 31:11-20.