

## Le malattie rare in pediatria: intervista al Professor Andrea Pession

Il Professor Gian Luigi Marseglia, direttore scientifico di Riflessioni Universo Pediatria, intervista il Professor Andrea Pession, Presidente della Società Italiana per lo Studio delle Malattie Metaboliche Ereditarie e lo Screening Neonatale (SIMMESN).

### **Professor Pession, cosa si intende per malattie rare?**

Per malattie rare si intende qualcosa di diverso nelle diverse parti del mondo. In Europa si dice che una malattia è rara quando ha una prevalenza inferiore a 5 casi su 10.000; questo vuol dire che è una malattia che ha nella rarità alcune caratteristiche particolari: una malattia che rischia di essere poco conosciuta, di essere ignorata, di scarso interesse per chi produce farmaci o commercializza farmaci. Per queste ragioni, le malattie rare finiscono per essere malattie non diagnosticate in tempo utile per poi ottenere risultati importanti con le terapie eventualmente disponibili o addirittura con terapie che richiedono farmaci orfani. I farmaci orfani sono talmente specifici per determinate malattie rare che risultano ovviamente difficili da "tenere in piedi", vengono spesso brevettati solo per quella malattia, solo per quel particolare caso e ovviamente rischiano di costare tantissimo perché trattano pochi, pochissimi pazienti.

Oggi si parla anche di malattie ultra-rare. Se le malattie rare sono quelle che incidono in misura inferiore a 1/2.000, le malattie ultra rare sono quelle che hanno un'incidenza inferiore a 1/1.000.000 di nati, perciò malattie che un professionista della salute rischia di incontrare una volta nella propria vita professionale. Delle malattie rare è necessario parlare: sono circa

8.000 quelle che noi oggi siamo stati capaci di riconoscere, a cui abbiamo dato un nome, che hanno un codice OMIM, che hanno un codice anche nelle diverse banche dati dedicate alle malattie rare



e spesso hanno una causa genetica che sottende a queste malattie. Questo è un fatto importante perché permette di riconoscere la mutazione, se ne può studiare l'ereditarietà. Spesso si tratta di malattie autosomiche recessive che, se trasmesse alla prole, possono rimanere segregate in alcune popolazioni. Sono quindi malattie che vengono definite rare in rapporto all'incidenza, ma che hanno storie naturali difficili, nella misura in cui i medici le ignorano, non le riconoscono.

### **Tra le malattie rare, le malattie metaboliche ereditarie sono un gruppo di particolare interesse, perché?**

Io sorrido adesso che sono presidente della Società Italiana per lo Studio delle Malattie Metaboliche Ereditarie e lo *Screening* Neonatale (SIMMESN). Sorrido perché racconto sempre che, quando ero studente in medicina, il capitolo delle malattie metaboliche, lo saltavo. I professori non lo chiedevano, non lo facevano a lezione. Era un piccolo capitolo nel testo di pediatria e sostanzialmente conoscevi la fenilchetonuria, l'ipotiroidismo congenito, e alcune malattie endocrino-metaboliche. A Bologna, storicamente, si era iniziato con lo *screening*, ma erano un capitolo quasi da saltare. Oggi, invece, ci sono 1.415 malattie specifiche e disordini monogenici di cui conosciamo i dettagli biologico-molecolari, per le quali ci sono molte terapie e soprattutto per cui ci sono programmi di *screening*. Quindi è adesso un capitolo emergente nel mondo delle malattie rare, un capitolo che spesso spiega anche l'evoluzione di alcuni quadri clinici che noi etichettiamo come epatosplenomegalia di Non Definita Diagnosi (NDD) o ipertransaminasemia di NDD. Si tratta di pazienti che per noi non hanno una malattia, ma sono portatori di un segno, di un sintomo, di un'alterazione clinica o di laboratorio che solo oggi sappiamo far risalire in realtà a quella mutazione. Questa a sua volta causa una disfunzione che si tramuta in un'alterazione del metabolismo cellulare che porta a un segno o un sintomo spesso associato ad altre minime alterazioni funzionali. Le malattie metaboliche, come le immunodeficienze congenite e alcuni tumori, sono malattie rare che rappresentano un esempio prototipale di come questi aspetti organizzati e ristrutturati devono essere riproposti alla moderna medicina per essere appunto

rivalutati. Si rischia altrimenti di non riuscire ad assicurare la migliore qualità di vita ai nostri pazienti che spesso, quando sono affetti da malattie rare, non riescono a essere neanche inquadrati nell'ambito di una specifica patologia.

### **Cosa si intende per screening neonatale?**

Lo *screening* è un intervento di prevenzione sanitaria, secondaria, perché il malessere è assente, cioè il paziente si sente bene, ma in realtà ha una malattia. La malattia è presente, ma il paziente non sa di averla, anzi il bambino, il neonato, nel nostro caso. Parliamo di *screening* neonatale perché i programmi di *screening* hanno come obiettivo quello di diagnosticare tempestivamente le malattie congenite per le quali ovviamente sono disponibili interventi diagnostico-terapeutici tali da cambiare la storia naturale della malattia. Non avrebbe senso *screenare* una malattia per cui non esiste una terapia, ma ha senso assolutamente *screenare* una malattia che costituisce un problema importante di salute pubblica, per la gravità e i costi che essa comporta quando è disponibile un trattamento efficace, quando esistono strutture che possono farsi carico della diagnosi e del trattamento e sono malattie riconoscibili in uno stadio pre-sintomatico, precoce. Quindi il test, che deve essere ovviamente accettato dalla popolazione, consente di individuare una malattia in stadio pre-sintomatico e ci consente di iniziare subito un trattamento a fronte del quale la storia naturale della malattia cambia. Oggi l'Italia è veramente una nazione all'avanguardia nei programmi di *screening* neonatali. In Italia siamo partiti alla fine del secolo scorso con la fenilchetonuria, la fibrocistica, l'ipotiroidismo congenito e poi siamo passati nel 2013 al percorso dello *screening* neonatale allargato. Oggi *screeniamo* 49 malattie, che diventeranno oltre 50 in un prossimo futuro. La legge del 2018 è già presente e aspettiamo i decreti delegati per malattie come aminoacidopatie, acidosi organiche, disturbi del ciclo dell'urea, alterazione degli acidi grassi, ma anche malattie come la galattosemia, il deficit di biotinidasi e anche malattie che sono entrate adesso col parere favorevole come l'atrofia muscolare spinale, l'iperplasia surrenalica congenita, malattie lisosomiali, classi come il Fabry, Gaucher e Pompe e le mucopolisaccaridosi; oppure

immunodeficienze come adrenoleucodistrofia X-Linked o la SCID da deficit di adenosina deaminasi o da deficit di PNP. Ebbene, queste malattie sono importanti, pensiamo al caso della SMA: l'atrofia muscolare spinale è una malattia tragica, mutazioni del gene SMN1 possono rendere impossibile la vita a questi bambini che nel giro di un paio d'anni sono immobili in carrozzella e hanno un'aspettativa di vita che non va oltre la prima-seconda infanzia. Oggi è possibile, attraverso una terapia genica, risolvere il problema clinico di questi bambini; quindi, la diagnosi in età neonatale di un paziente affetto da atrofia muscolare spinale consente la presa in carico precoce, immediata e l'attuazione di una terapia genica che ridà una vita pressoché normale a questi soggetti. Questo vale anche per le immunodeficienze che possono essere soggette a trapianto di cellule staminali emopoietiche, oppure a tutte le altre malattie che ho detto hanno terapie specifiche.

## **Oggi che conosciamo l'intero genoma umano, possiamo pensare di utilizzare il sequenziamento genomico per screenare le malattie metaboliche ereditarie?**

Questa è una gran bella domanda, è uno degli orizzonti sfidanti che, diciamo così, è di moda. Dal 2001 conosciamo il genoma, possiamo sequenziare tutto quanto il genoma, l'esoma, il trascrittoma, possiamo andare a fondo con tecniche di sequenziamento massivo, cioè in profondità o "deep sequencing", per cui uno dice: "appena nascono i bambini noi sequenziamo tutto il loro genoma e troviamo sicuramente le mutazioni causative". Beh, sì è possibile in teoria, ma in pratica il rischio maggiore è quello di trovare tante mutazioni, oltre a quelle causative. Esistono tante mutazioni cosiddette VUS (varianti di incerto significato) che sono assolutamente benigne, cioè variazioni, polimorfismi a singolo nucleotide. Non conosciamo il significato di tutte le mutazioni che troviamo col sequenziamento genomico e inoltre i tempi non sono sempre sufficienti. Certo, se andiamo alla caccia di mutazioni specifiche possiamo col *deep sequencing* confermare la mutazione. Per ora lo *screening* resta un esame biochimico o di PCR quantitativa che poi richiede il sequenziamento genomico, magari in *deep sequencing*, ma per dei

tratti specifici. Sequenziare tutto il genoma di tutti i neonati per raggiungere il risultato non è *cost-effective*, cioè non è vantaggioso rispetto agli attuali programmi. Abbiamo quindi già iniziato a utilizzare il sequenziamento genomico passivo per confermare i sospetti diagnostici derivanti dagli *screening*, ma le 67 malattie (49 più 10 approvate nel 2018, a cui si aggiungono altre 8 pronte a entrare in *screening*) conviene *screenarle* coi metodi di *tandem mass*, sequenziamento Sanger, PCR semi-quantitativa e con le tecniche, come dire, più standard. Ovviamente andare a sequenziare massivamente il genoma di questi soggetti tutto subito, io lo considero ancora un eccesso, una sorta di effetto del delirio dell'era post-genomica. Al momento attuale questo approccio non trova una indicazione per quello che riguarda la pratica che quotidianamente ci consente di assicurare al 97,5% della popolazione italiana lo *screening* di ben 49 patologie del metabolismo ereditarie.

## **Fatta la diagnosi, quali terapie sono oggi disponibili per questi pazienti?**

Sono tante e sono complesse. La mutazione induce la sintesi di proteine, molecole, spesso attività enzimatica che possono essere troncate, non ottimamente funzionanti e addirittura assolutamente non funzionanti. Questo dà un'idea sommaria di come sia difficile avere davanti dei fenotipi costanti. A fronte di una mutazione ci può esistere un deficit parziale, un deficit totale e quindi un fenotipo più o meno sfumato della malattia o un fenotipo grave. Innanzitutto, c'è una necessità di presa in carico per il *follow up* di questi pazienti ed esistono dei centri di malattie metaboliche del bambino – e anche dell'adulto – che seguono questi pazienti, indipendentemente dal fatto che poi siano trattati o meno. La maggior parte di questi pazienti, soprattutto se hanno forme gravi, vengono trattati, alcuni precocemente e altri da subito con interventi come i trapianti e le terapie geniche che sono le ultime arrivate. Altri invece ricevono spesso delle terapie sostitutive. Classicamente ci sono le terapie enzimatiche sostitutive e terapie dietetiche di supporto; basti pensare al paradigma della fenilchetonuria. La fenilchetonuria è stata la prima malattia ad essere *screenata*: era un idiotismo congenito il cui soggetto affetto andava incontro ad

un destino inesorabile, in cui l'impossibilità per la fenilalanina idrossilasi di tramutare la fenilalanina in tirosina, comportava una degenerazione delle condizioni neuropsichiche di questi bambini che diventavano dei veri e propri pazienti psicotici nel giro di brevissimo tempo. Ebbene la dieta, cioè il somministrare proteine senza fenilalanina e ricorrere a fonti artificiali di aminoacidi e di aminoacidi essenziali, senza somministrare fenilalanina o somministrarle in forma minima, ha voluto dire cambiare la storia naturale di questi pazienti. Si va quindi dalla dieta alla terapia di supporto, alle terapie enzimatiche sostitutive e a terapie di riduzione del substrato: se non posso aumentare l'attività dell'enzima, cerco di ridurre le sostanze tossiche che si accumulano. Vi sono inoltre terapie sperimentali con molecole di piccole dimensioni e terapie sostitutive come quelle indotte dal trapianto di cellule staminali emopoietiche, dal trapianto di fegato oppure dalla terapia genica (come nel caso di deficit di decarbossilasi), degli aminoacidi aromatici e addirittura una terapia genica che viene somministrata in sede intratecale al bambino. Tuttavia, i progressi sono stati infinitesimali. Non dobbiamo però dimenticare che, quando ci prendiamo in carico un bambino cronico di questo tipo, c'è una terapia molto semplice che va comunque fatta:

il prendersi cura, il dare la percezione al bambino, a tutta la sua famiglia, non solo ai genitori, della capacità di una medicina moderna di ricordarsi che ha davanti un paziente, un essere umano, un bambino che deve sentirsi soprattutto accudito. Quindi anche se gli strumenti adesso sono tanti e sembrano incredibilmente moderni ed efficaci, il medico non si deve mai dimenticare della necessità assoluta della medicina per la persona, quella delle carezze, quella del prendersi cura, quella di cui un medico deve essere capace anche quando diventa uno scienziato estremamente competente ed avanzato. Ecco perché il rischio è proprio quello di vivere la furia della medicina post-genomica, della moderna medicina molecolare per *pathway* precisa e dimenticarsi, al di là di quello che è l'individuo, dimenticarsi della persona, della mente e dello spirito che sta dietro a questi bambini, oltre che dentro alle loro famiglie. Tutte le terapie che abbiamo a disposizione però devono essere utilizzate per quel bambino, in quel momento. Non mi stancherò mai di ricordare alle persone che le buone scelte in medicina nascono dal fatto che lo scienziato, il medico, prospetta secondo scienza e coscienza le possibilità, ma sono i genitori, i pazienti, a esplicitarne l'utilità. Noi dobbiamo accompagnarli alle buone scelte, mai imporle.