

Patologie scheletriche di origine genetica

All'Istituto Ortopedico Rizzoli di Bologna c'è una struttura dedicata allo studio e al trattamento delle patologie scheletriche di matrice genetica. Classificate come malattie rare, in realtà colpiscono un individuo su 20mila

Dottor Sangiorgi, come funziona la struttura che coordina?

È organizzata in una parte clinica: l'ambulatorio dovrebbe presto evolvere in *day service* ambulatoriale con presa in carico dei pazienti più complessa e un maggiore coordinamento dei servizi.

Per questa tipologia di pazienti la nostra struttura collabora e coordina le ortopedie degli adulti e pediatriche, oltre a radiologia e fisioterapia.

Speriamo di poter concretizzare questo progetto, di cui ci ha incaricato la Regione Emilia-Romagna all'inizio del 2013. Questo percorso è il modello più

adeguato per rispondere alla necessità dei pazienti di ottenere diagnosi, controlli o terapie effettuando visite specialistiche, esami strumentali o prestazioni terapeutiche in un solo giorno o comunque con un numero limitato di accessi. Contemporaneamente lo specialista potrà usufruire di tutte le potenzialità diagnostiche e terapeutiche presenti in ospedale per formulare in breve tempo diagnosi o effettuare terapie che richiedano interventi multidisciplinari.

Quale bacino d'utenza richiama il vostro ambu-

latorio?

Prevalentemente l'utenza è extraregionale: oltre l'80 per cento dei casi proviene da fuori Regione. Seguiamo più di 400 pazienti l'anno e ci prendiamo cura sia dell'età adulta sia pediatrica.

Complessivamente sono 20 i medici coinvolti e allo stato dei fatti riusciamo a fatica a coprire le esigenze. Quando si mettono a disposizione i servizi per i pazienti rari, i pazienti rari poi, di fatto, non risultano essere più così rari. Si rivolgono qui alla struttura del Rizzoli in quanto non trovano riscontro delle loro patologie nelle altre Regioni.

Oltre all'ambulatorio opera un gruppo di specialisti che gestisce l'*hub&spoke*: ci sono una decina di centri sparsi in tutta la Regione, noi fungiamo da centro di coordinamento di secondo livello sia per la diagnosi sia per il trattamento. Dobbiamo fare in modo che siano le informazioni a spostarsi e non i pazienti; non tutti i pazienti dispongono di risorse per spostarsi agevolmente.

Infine il laboratorio di genetica molecolare ha a che fare con tutte le tipologie diagnostiche ed è in rete con centri di livello europeo e internazionali.

Qual è la vostra priorità?

Com'è ovvio quando si parla di malattie rare, è necessario disporre di un'expertise notevole per gestire un così elevato numero di patologie. È fondamentale avere una massa critica anche per raccogliere la casistica, non solo in Italia ma a livello europeo. Abbiamo non a caso un gruppo di informatica clinica deputato a creare strumenti per la raccolta dei

dati clinici dei pazienti, al fine di ottenere una omogeneità ed effettuare correlazioni fra la manifestazione clinica e la componente genetica. Ciò al fine di ottenere il più possibile un quadro chiaro sull'eziopatogenesi della malattia.

Come possiamo in linea generale classificare questa tipologia di malattie scheletriche genetiche?

Noi ci occupiamo prevalentemente di due gruppi: il primo comprende le fragilità ossee, la malattia più emblematica è l'osteogenesi imperfetta (O1) che riguarda un gruppo eterogeneo di disordini ereditari del tessuto connettivo che hanno come caratteristica comune la fragilità e deformabilità ossea.

La causa risiede in un difetto nella produzione del collagene (proteina

strutturale per la resistenza e il sostegno) che provoca una tendenza alla frattura. La gravità della malattia dipende dal tipo di errore genetico e dall'anomalia che esso comporta nella struttura della proteina. In alcuni pazienti non è dimostrabile un'anomalia del collagene (difetto qualitativo), ma solo una marcata riduzione della sua produzione (difetto quantitativo).

La comparsa è in età precoce e la malattia si può trasmettere per via ereditaria. Sempre di più prendiamo in carico i gruppi familiari visto il discorso di trasmissibilità della patologia: vi è il 50 per cento di possibilità di trasmettere l'"errore" alle generazioni successive.

Quanto al trattamento si ricorre o a interventi chirurgici correttivi, per aiutare il paziente a raggiungere il massimo grado di autonomia motoria compatibile con la gravità della malattia (mentre per chi non potrà conquistare la stazione eretta e la deambulazione, l'intervento chirurgico sarà comunque funzionale a prevenire ulteriori fratture e correggere deformità e irrobustire gli arti inferiori) oppure a terapia farmacologica con

i bifosfonati, a cicli, farmaci per altro già usati con

successo nel trattamento dell'osteoporosi.

E il secondo gruppo di patologie?

Si tratta dei difetti di cartilagine da accrescimento: la malattia si chiama Esostosi multipla ereditaria (Eme), patologia congenita che colpisce l'apparato osteoarticolare e si manifesta con la crescita, su diversi segmenti scheletrici, di protuberanze ossee (chiamate esostosi) che possono variare di dimensioni, localizzazione e quantità.

L'Eme colpisce circa una persona ogni 50mila anche se, stando al registro che abbiamo creato noi, questa incidenza scende a 1 ogni 30mila nuovi nati. E probabilmente la frequenza è ancora maggiore: 1 ogni 20mila. Di conseguenze abbiamo a che fare con una malattia relativamente rara, che colpisce uomini e donne con pari possibilità. È una malattia ereditaria trasmissibile al figlio da uno dei genitori (7 malati su 10 ereditano la malattia da uno dei genitori) e se un genitore ne è affetto ci sono il 50 per cento di possibilità che anche il figlio sviluppi la malattia.

Le esostosi insorgono generalmente durante i primi anni di vita e crescono insieme allo sviluppo del bambino. Si verifica una sorta di accrescimento disordinato: le protuberanze (esostosi) si localizzano principalmente a carico delle ossa lunghe degli arti inferiori e superiori con maggiore frequenza in prossimità delle articolazioni (ginocchia, spalle, caviglie, anche, polsi); secondariamente possono comparire anche sulle ossa del tronco, a carico del bacino e delle scapole. Non

sono coinvolte le ossa del capo o del viso. Le ossa, anziché crescere normalmente, ovvero perpendicolarmente, crescono disordinatamente, buttando fuori lateralmente le ramificazioni.

Se non si prende il paziente in carico precocemente, l'Eme può portare a gravi limitazioni funzionali.

Anche in questo caso, se diagnosticata attorno ai 2-3 anni, quando la patologia è chiaramente riscontrabile, l'Eme può essere contrastata con interventi chirurgici di correzione durante la crescita.

Ovviamente non si può garantire un risultato sovrapponibile a una crescita normale e "ordinata", ma certamente si può garantire a questi pazienti una qualità di vita migliore.

Di fronte a queste malattie trasmissibili, voi quale parere date ai genitori che intendono avere figli?

Non possiamo permetterci di influenzare o condizionare le scelte.

Noi forniamo ai genitori

affetti da queste patologie ereditarie tutte le informazioni utili per una scelta genitoriale consapevole, personale e libera.

Nei casi in cui si opta per l'interruzione di gravidanza le persone si sentono sole e non seguite, ma quando si rendono conto che ci sono medici su cui contare e che seguiranno te e il nascituro, allora la scelta cambia radicalmente.

Irene Giurovich

I DATI EPIDEMIOLOGICI SONO DI CRUCIALE IMPORTANZA



La Struttura semplice dipartimentale di genetica medica e malattie rare ortopediche dell'Istituto Ortopedico Rizzoli di Bologna guidata dal responsabile **Luca Sangiorgi** collabora con altre strutture per indagare gli aspetti epidemiologici di queste patologie. È necessario infatti disporre il più possibile della vera incidenza di queste malattie per predisporre piani di ricerca e strategie terapeutiche. «Stiamo intrecciando rapporti anche con il Belgio e altri Paesi – fa sapere il dottor Sangiorgi –, per compiere studi che ci permettano di capire meglio la reale incidenza e prevalenza e se, ad esempio, vi siano cofattori che influenzano la comparsa di queste malattie genetiche scheletriche».

La struttura di Bologna è dal 2003 che sta raccogliendo dati clinici. L'inquinamento, ad esempio, potrebbe essere una variabile in questo quadro? Il dottor Sangiorgi dichiara di non poterlo affermare: «Allo stato dei fatti non lo sappiamo. Possiamo però dire che si sono rilevate, in presenza di industrie chimiche, delle alterazioni scheletriche. Questo lo sappiamo consultando i registri delle difformità congenite, ma da qui a comprendere il tipo di relazione causale ce ne passa, abbiamo bisogno di studi scientifici e non di ipotesi».

(irgi)

MORBO DI OLLIER: IOR DI BOLOGNA IN PRIMA FILA NELLA RICERCA

C'è anche il nome dell'Istituto Ortopedico Rizzoli di Bologna nella ricerca europea sul morbo di Ollier, patologia scheletrica invalidante che comporta la formazione di isole di cartilagine che sostituiscono e gonfiano la parte centrale delle ossa vicino alle articolazioni con le conseguenze di deformatarle.

Nello studio pubblicato dalla rivista scientifica *Nature Genetics* volto a scoprire la causa del morbo, a rappresentare l'Italia troviamo la Struttura di genetica medica e malattie rare ortopediche dello Ior guidata dal dottor **Luca Sangiorgi**.

Fino ad oggi chi è affetto dal morbo di Ollier, ancora non riconosciuto nel novero delle malattie rare, è costretto a pagarsi il ticket per le visite di controllo, vivendo in una situazione di fatto di isolamento. Soltanto le lesioni provocate dal morbo che evolvono in formazioni maligne (condrosarcomi) con comparsa di angiomi dei tessuti molli determinano la trasformazione della malattia nella cosiddetta sindrome di Maffucci, questa sì riconosciuta come patologia rara dal ministero della Salute.

Obiettivo condiviso, ora, è quello di far riconoscere il morbo di Ollier fra il novero delle malattie rare, anche perché dai risultati dello studio pubblicato su *Nature*

Genetics – che ha coinvolto 43 pazienti di cui una decina dello Ior – si profilano le cause della patologia: l'alterazione genetica responsabile dell'insorgenza è contenuta solo in una percentuale delle cellule che inducono quelle vicine a comportarsi in maniera atipica (meccanismo del "mosaicismo").

Adesso l'équipe guidata dallo specialista Luca Sangiorgi (dal 2003 l'ambulatorio di genetica segue 60 pazienti) guarda al prossimo passo da compiersi, anche grazie alla collaborazione europea della ricerca: «Il passo successivo – spiega il dottor Sangiorgi – è lo studio a livello cellulare di quali molecole possano inibire questo meccanismo e bloccare lo sviluppo improprio di queste isole di cartilagine. La speranza è offerta dal fatto che alcune molecole efficaci contro le alterazioni genetiche che scatenano tale patologia sono già state sperimentate con successo contro lo sviluppo dei tumori a livello cerebrale. Se queste sperimentazioni daranno l'esito auspicato, vorremmo avviare – conclude – dei protocolli clinici sui nostri pazienti colpiti da questa malattia».

(irgi)

Sono oltre 400 le patologie scheletriche genetiche: si tratta di un gruppo eterogeneo di malattie ereditarie che provocano seri problemi della crescita e dello sviluppo. Sono malattie rare in quanto la loro incidenza varia da 1/25mila a 1/100mila nei nati vivi.

In Italia esiste un centro d'eccellenza che se ne occupa: la Regione Emilia-Romagna ha realizzato la rete regionale *hub&spoke* per le malattie rare scheletriche che vede nell'Istituto Ortopedico Rizzoli la struttura di riferimento regionale di alta specialità (*hub*) verso il quale convergono dai centri ospedalieri territoriali (*spoke*) le richieste da parte di medici e ammalati. A coordinare questa rete è la Struttura di genetica medica e malattie rare ortopediche guidata dal dottor **Luca Sangiorgi**, che abbiamo intervistato per capire meglio il funzionamento di questo organismo specifico e le caratteristiche delle patologie che qui vengono diagnosticate e curate.

Nella Struttura semplice dipartimentale di genetica medica e malattie rare ortopediche l'équipe si occupa della diagnosi e presa in carico di pazienti affetti da displasie scheletriche, oltre a svolgere counseling e diagnosi molecolare di sindromi rare che interessano l'apparato muscolo-scheletrico. L'Ambulatorio di genetica medica accoglie pazienti con il sospetto di sindromi familiari, mentre il laboratorio di genetica molecolare effettua studi su Dna proveniente da campioni ematici e di tessuto.



> L'équipe della Struttura semplice dipartimentale di genetica medica e malattie rare ortopediche dell'Istituto Ortopedico Rizzoli di Bologna



> Luca Sangiorgi