



FOCUS ON  
**ALFA-  
MANNOSIDOSI**



**27 Settembre 2022**  
dalle 15.00 alle 18.00

**NAPOLI**  
**Ospedale Monaldi - AORN dei Colli**  
Aula Multimediale  
Centro Ricerche Cardiologiche

Con il patrocinio di





## INTRODUZIONE DI SCENARIO

L'alfa-mannosidosi viene classificata come una malattia rara compresa nella categoria delle patologie da accumulo lisosomiale, alla cui base si riscontra una mutazione di uno o più geni che codificano per diverse proteine presenti nel lisosoma, che, non degradando accuratamente alcune macromolecole ne provocano l'accumulo patologico all'interno della cellula. Dal punto di vista del quadro sintomatologico, l'alfa-mannosidosi si può presentare in varie forme, da quella più aggressiva, con manifestazioni prevalentemente neurologiche, a quelle più attenuate, con disturbi che coinvolgono soprattutto la sfera muscolare, articolare e scheletrica.

Le manifestazioni della alfa-mannosidosi variano da paziente a paziente, ma la malattia è essenzialmente caratterizzata da immunodeficienza (che si manifesta con infezioni ricorrenti, specialmente nella prima decade di vita), anomalie scheletriche (disostosi multipla, scoliosi e deformazione dello sterno), dismorfismi facciali (testa grande con fronte prominente, sopracciglia arrotondate, sella nasale piatta, macroglossia, denti distanziati e prognatismo), sordità neurosensoriale e deficit graduale delle funzioni mentali (con possibile sviluppo di psicosi e allucinazioni) e del linguaggio. I disturbi motori correlati comprendono debolezza muscolare, anomalie osteo-articolari e atassia. Ulteriori sintomi includono idrocefalia, epatosplenomegalia e problemi oculari, renali e cardiaci. L'alfa-mannosidosi colpisce circa un neonato ogni 500.000.

La malattia ha la potenzialità di colpire qualsiasi apparato e organo: per tale motivo, è essenziale una presa in carico multidisciplinare in cui sia previsto un coordinamento tra gli specialisti che hanno in cura il paziente. Ad oggi, le persone che ricevono una diagnosi di alfa-mannosidosi hanno la possibilità di accedere a una terapia enzimatica specifica in cui viene reintegrato l'enzima mancante, con l'obiettivo di ridurre il dannoso accumulo di sostanze che si osserva a livello lisosomiale.

Per questo motivo, nel prossimo futuro, diverrà essenziale puntare a uno screening neonatale per l'alfa-mannosidosi, che permetta di individuare l'accumulo di oligosaccaridi nelle urine e, quindi, definire i profili dei pazienti a rischio per poter poi avviare un trattamento quanto più possibile tempestivo. Come qualunque malattia rara è essenziale anche per l'alfa-mannosidosi una presa in carico coordinata e multidisciplinare del paziente che va seguito dall'infanzia all'età adulta con un coordinamento transizionale che ne assicuri la continuità terapeutico/assistenziale/riabilitativa e psicologica. Per verificarne l'impatto in regione Campania, Motore Sanità organizza un evento per fare il punto sui temi qui riportati.



## SALUTI ISTITUZIONALI

Le istituzioni della Regione Campania hanno sottolineato come da tempo viene posta molta attenzione alle necessità di chi soffre di malattie rare e negli ultimi anni sono stati raggiunti molti traguardi importanti questo non perché sia cambiata la sensibilità da sempre molto attenta su queste tematiche ma grazie al lavoro svolto insieme il centro malattie rare e tutti i suoi operatori che hanno sposato l'intento regionale di dare un'assistenza a tutte le necessità dei pazienti con malattie rare.

Un grande impegno da parte della Regione sta venendo profuso nel lavoro di stesura dei PDTA dedicati alle singole patologie, attraverso una serie di tavoli divisi per gruppi di patologie stiamo a mano a mano mettendo in atto questi percorsi che garantiranno un sistema omogeneo su tutto il territorio. Un altro aspetto molto importante del lavoro delle istituzioni regionali è l'accreditamento per i centri specialistici, presto con una delibera regionale allargheremo la rete di malattie rare della Campania.

Le istituzioni intervenute hanno anche rimarcato l'impatto positivo che i fondi del PNRR avranno per i pazienti con malattie rare campani. Essendo patologie rare c'è il fattore dello scarso numero di pazienti e la dispersione geografica ma grazie al PNRR che ha stanziato 50 milioni che permettono di dare spazio alla presa in carico di questi pazienti sia attraverso l'innovazione anche farmacologia e tecnologica sia attraverso l'investimento in telemedicina che ci permette di fare un opportuno telemonitoraggio. Tutto questo, insieme al fascicolo elettronico, ci permette di sburocratizzare ciò che riguarda questi pazienti.



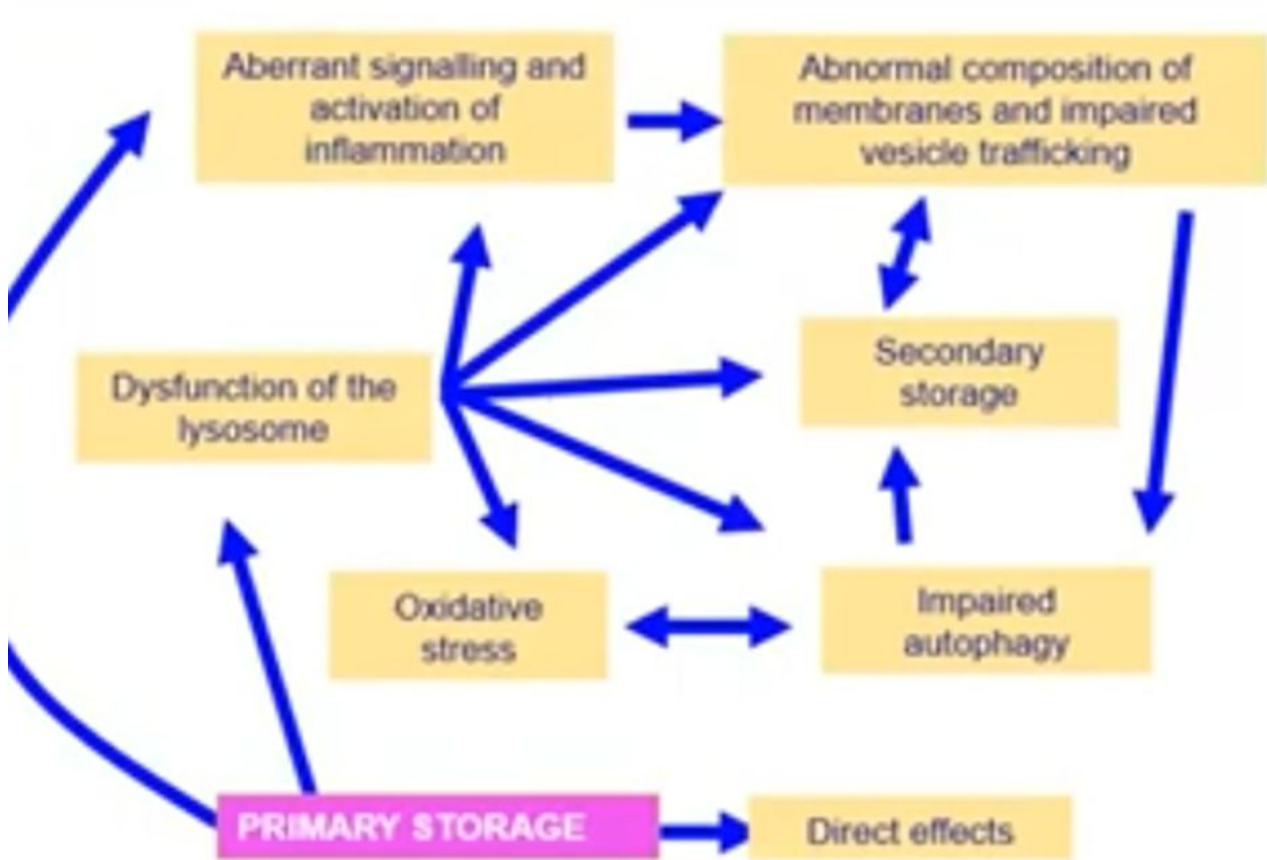
## MEET THE EXPERT

### Caratteristiche della Alfa-mannosidosi

- Mutazione del gene MAN2B1
- Deficit di alfa-mannosidasi acida
- Aumentato accumulo di glicoproteine e oligosaccaridi
- Incidenza stimata: 1:500.000
- Spettro clinico, forme cliniche diverse con:
  - Dismorfismi facciali
  - Alterazioni scheletriche
  - Coinvolgimento neurologico, ritardo mentale
  - Sordità
  - Infezioni ricorrenti
  - Visceromegalia
  - Anomalie oculari

### Aspetti comuni con altre malattie lisosomiali

- Deficit di un enzima lisosomiale
- Accumulo di substrato
- Innesco di meccanismi cellulari secondari, fisiopatologia complessa



### Conseguenze

- Eterogeneità genetica e clinica
- Manifestazioni cliniche multisistemiche
- Evoluzione cronica e progressiva



## Principali problematiche dal punto di vista medico

### ***Percorso diagnostico***

C'è una problematica legata al riconoscimento di questi pazienti che soffrono di una malattia ultrarara, per riuscirci è fondamentale una grande attenzione alle manifestazioni cliniche di allarme.

Esiste dunque una latenza tra manifestazioni dei sintomi e diagnosi, spesso non riconosciuti dai medici. Il paziente per poter ricevere una corretta diagnosi molto spesso deve affrontare una vera e propria odissea diagnostica.

I pazienti, una volta indirizzati verso i centri specialistici, devono sottoporsi ad un iter diagnostico molto lungo. Esistono però delle metodiche di screening in grado di individuare precocemente questi pazienti.

### ***Gestione di pazienti complessi e cronici***

Essendo una malattia cronica e che coinvolge molti organi ed apparati c'è la necessità di una gestione del paziente multidisciplinare ed integrata tra le diverse specialistiche coinvolte.

È quindi necessario che ci sia al centro della gestione del paziente un "regista" che può essere un metabolista (pediatra, internista) o un genetista che gestisca tutte le altre specialistiche (Pneumologo, Neurologo, Ortopedico, Cardiologo, Fisioterapista, ORL, Nutrizionista).

### ***Terapia***

Il trattamento farmacologico dell'Alfa-mannosidosi è estremamente rilevante nell'andamento di questa patologia, le possibilità sono scarse ed entra nella definizione di malattia ultrarara di questa patologia.

La terapia attualmente disponibile è una terapia enzimatica sostitutiva, un farmaco autorizzato dall'AIFA per il trattamento in fase di malattia lieve-moderata e attualmente disponibile in Regione Campania. Rimane però una terapia da monitorare in quanto considerati farmaci innovativi e utilizzati anche a supporto della ricerca.

L'unica alternativa a questa terapia è il trapianto di midollo.



## L'IMPORTANZA DELLA DIAGNOSI PRECOCE

Quando si hanno a disposizione farmaci in grado di rallentare il decorso della malattia, come nel caso della alfa-mannosidosi, è un dovere etico nei confronti dei malati poter riconoscere questa malattia nella fase precoce.

Uno dei principali strumenti per riuscire in questo è lo screening neonatale, in grado di identificare molte malattie genetiche; nel caso però non è possibile utilizzare i sistemi di screening neonatale è fondamentale che i medici sappiano riconoscere i sintomi di questa patologia.

## L'IMPORTANZA DELLA FORMAZIONE

Un problema che la Regione Campania sta affrontando è la formazione dei medici, soprattutto per i medici dell'adulto che hanno l'esigenza di formazione perché i pazienti che arrivano dai pediatri sono pazienti che richiedono la loro massima attenzione.

I corsi di formazione sono organizzati in maniera specifica ma la grande quantità di malati rari in Italia ed in Campania deve far rivedere gli attuali modelli. I corsi ad oggi organizzati hanno riscontrato, sfortunatamente, una scarsa adesione da parte dei medici degli adulti che denunciano lo scarso tempo disponibile per trattare questi pazienti.

La Regione sta ora organizzando, per i prossimi mesi, nuovi corsi per riuscire a coinvolgere meglio i medici.





## IL PUNTO DI VISTA DEL PAZIENTE

I rappresentanti dei pazienti intervenuti nel panel hanno sottolineato i tre punti principali da migliorare:

- Diagnosi precoce: C'è ancora una grande incertezza tra la popolazione su come accedere ai centri diagnostici.
- Informazione: C'è ancora troppa poca informazione su questa patologia tra i neo-genitori. Informare sulle possibilità diagnostiche e di cura presenti in regione è fondamentale.
- Cure domiciliari: Poter curare a casa i pazienti può garantire un grande miglioramento di qualità della vita dei pazienti e dei loro familiari/caregiver, ancora oggi però sono ancora troppo poche le possibilità di cure domiciliari in regione.

Su tutti questi aspetti esiste già un grande lavoro svolto dalle associazioni, è necessaria però una maggiore collaborazione tra SSR e associazioni per lavorare insieme con obiettivi comuni e condivisi.



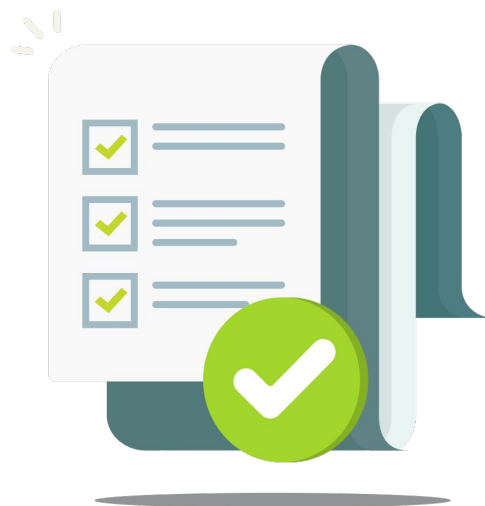
## CONCLUSIONI

L'Alfa-mannosidosi ha un forte impatto sulla vita dei bambini che ne soffrono e sulle loro famiglie. Come molte malattie metaboliche anche l'Alfa-mannosidosi è una malattia cronica, progressiva, tendono a peggiorare nel tempo e coinvolgono più organi ed apparati.

Questa patologia è spesso causa di disabilità intellettiva e fisica. Questo evento permette di fare un focus su questa malattia considerata ultrarara e con un tasso di incidenza da 1 su 500.000 a 1 su 1.000.000 di persone. Questo focus permette di formare ed informare potendo così migliorare la diagnosi precoce per questa patologia.

La diagnosi precoce è estremamente importante per malattie come questa, che si può presentare in forma anche molto aggressiva già in età pediatrica. È quindi importante che già in presenza dei primi sintomi scattino nei medici quei campanelli di allarme di sospetta malattia rara ed in questo modo far partire il percorso del paziente verso i centri di riferimento; è molto importante questo passaggio perché solo nei centri di riferimento è possibile trovare quella expertise e quella multidisciplinarietà in grado di portare ad una diagnosi.

È inoltre di grande importanza che si riescano a creare il prima possibile dei percorsi diagnostici perché la diagnosi precoce unita ad una veloce presa in carico terapeutica può garantire una maggiore sopravvivenza e una migliore qualità della vita per i pazienti.





## ACTION POINTS

1. È fondamentale richiamare l'attenzione dei clinici su questa patologia e facilitarne la diagnosi. È inoltre necessario sensibilizzare maggiormente i medici sull'importanza della formazione per questa patologia.
2. I PDTA sono uno strumento fondamentale per garantire una diagnosi rapida ed omogenea sul territorio ed un accesso alle terapie altrettanto rapido ed omogeneo, è quindi di grande importanza definire quanto prima i percorsi di diagnosi e terapia.
3. Lo screening neonatale rappresenta uno degli strumenti più efficaci di diagnosi precoce di Alfa-mannosidosi, è necessario quindi che tutti gli stakeholder informino cittadini e operatori della sanità su questa possibilità diagnostica.
4. La ricerca ha ancora grandi margini per migliorare l'approccio terapeutico e non solo per questa malattia, ma come per gran parte delle malattie rare è necessaria una promozione ed un finanziamento anche a livello istituzionale.
5. Per migliorare la qualità della vita è necessario migliorare la gestione territoriale del paziente con la domiciliazione delle terapie di supporto ed eventuale terapia enzimatica sostitutiva.

**SONO INTERVENUTI (I NOMI RIPORTATI SONO IN ORDINE ALFABETICO):**

**Antonio Barbato**, Medico Specialista Interno, Dipartimento ad Attività Integrata di Medicina Interna ad Indirizzo Specialistico, Unità Operativa di Medicina d'Urgenza ed Ipertensione presso Policlinico Universitario Federico II

**Flavio Bertoglio**, Presidente della Consulta Nazionale Malattie Rare e dell'Associazione Italiana Mucopolisaccaridosi e Malattie Affini Onlus (AIMPS)

**Carmela Bravaccio**, Professore in Neuropsichiatria infantile presso il Dipartimento di Scienze Mediche Traslazionali presso Policlinico Universitario Federico II

**Pietro Buono**, Dirigente Staff tecnico Operativo Salute Regione Campania

**Maria Teresa Carbone**, Pediatra metabolista, Responsabile della U.O.S. Malattie Metaboliche e Rare dell'A.O.R.N. Santobono Pausillipon

**Giovanni Chello**, Direttore U.O.C. Terapia Intensiva Neonatale (TIN) c/o Azienda Ospedaliera dei Colli

**Giovanna Cuomo**, Professore associato di reumatologia, dipartimento medicina di precisione, università degli studi della Campania L. Vanvitelli

**Maria De Giovanni**, Consigliere ASL Napoli 1 Centro FIMP

**Simona Fecarotta**, Dirigente Medico, Dipartimento di Pediatria presso Policlinico Universitario Federico II

**Anna Rita Fetoni**, Professore Otorinolaringoiatra e Audiologia, Università Federico II Napoli

**Giuseppe Fiorentino**, Direttore Sanitario AORN dei Colli

**Mariella Galdo**, UOSD Gestione Clinica del Farmaco, Azienda Ospedaliera "Ospedali dei Colli", Referente Malattie Rare UOD del Farmaco

**Monica Giovagnoni**, Referente Alfa – Mannosidosi Associazione Italiana Mucopolisaccaridosi e Malattie Affini Onlus (AIMPS)

**Anna Iervolino**, Direttore Generale AORN dei Colli

**Lorenzo Latella**, Segretario Regionale Cittadinanzattiva Campania

**Giuseppe Limongelli**, Direttore Centro di Coordinamento Malattie Rare Regione Campania



**Orfeo Mazzella**, Consigliere e referente regionale Aismac e Presidente del Forum Campano Malattie Rare

**Daniela Melis**, Professore Associato Dipartimento di Medicina, Chirurgia e Odontoiatria Università degli Studi di Salerno

**Barbara Morgillo**, Referente Malattie Rare Direzione Generale Tutela della Salute Regione Campania AORN dei Colli

**Giancarlo Parenti**, Professore Ordinario di Pediatria presso l'Università Federico II di Napoli e Responsabile dell'Unità di Malattie Metaboliche Pediatriche presso il Policlinico Universitario Federico II

**Antonio Postiglione**, Direttore Generale Tutela della Salute Regione Campania

**Maria Rosaria Romano**, Dirigente UOD Assistenza Ospedaliera Regione Campania

**Maria Giovanna Russo**, Direttore UOC Cardiologia e UTIC Pediatrica Vanvitelli presso Ospedale Monaldi - AORN dei Colli

**Simone Sampaolo**, Professore Associato di Neurologia Policlinico Universitario dell'Università degli Studi della Campania Luigi Vanvitelli

**Gioacchino Scarano**, Referente Tavolo Tecnico Regionale permanente di Governance delle attività di Genetica Medica

**Michelina Sibilio**, Dirigente medico presso A.O.R.N. Santobono Pausillipon

**Ugo Trama**, Responsabile Farmaceutica e Protesica della Regione Campania e Dirigente di Staff 93



Con il contributo incondizionato di



**f** | **ORGANIZZAZIONE**  
Barbara Pogliano

**t** | **SEGRETERIA**  
Clara Nebiolo  
c.nebiolo@panaceascs.com

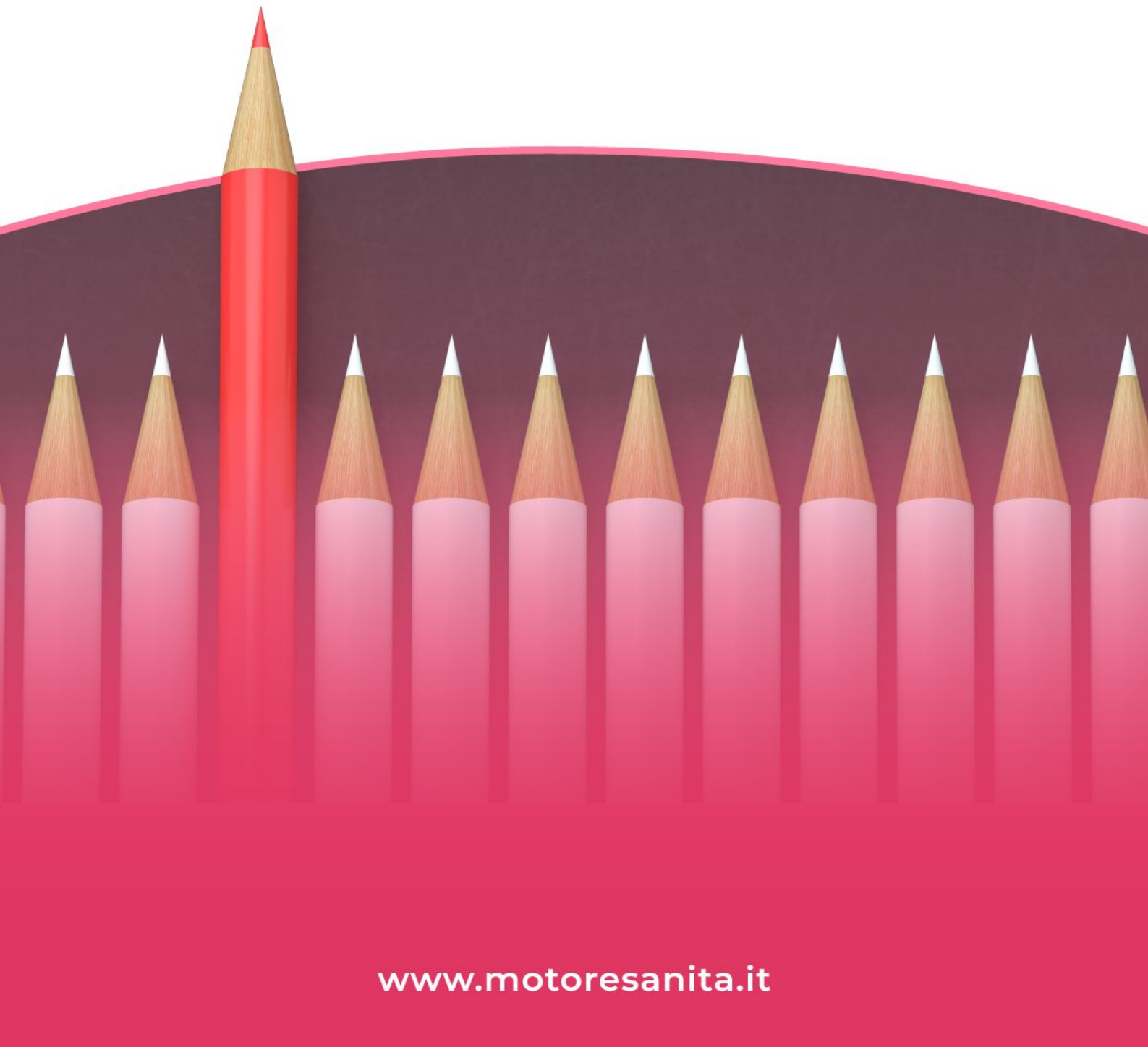
**y** | 324 6327587

**in** |



MOTORE  
SANITÀ

panacea



[www.motoresanita.it](http://www.motoresanita.it)