

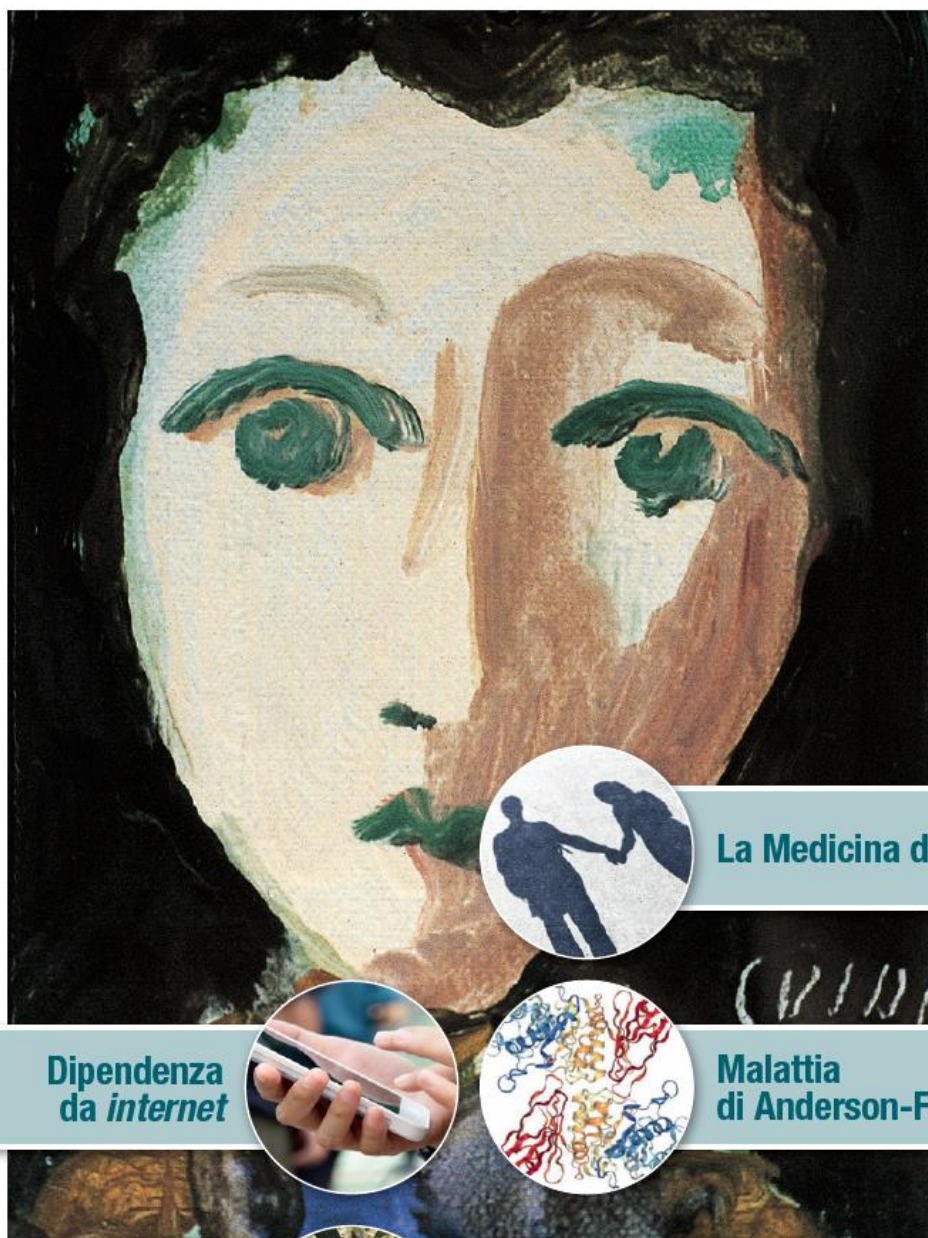
TOSCANA MEDICA

MENSILE DI INFORMAZIONE E DIBATTITO A CURA DELL'ORDINE DEI MEDICI CHIRURGHI E DEGLI ODONTOIATRI DELLA PROVINCIA DI FIRENZE

Mensile - Anno XXXVII n. 6 giugno 2019 - Spedizione in Abbonamento Postale - ISSN 2611-9412 (print) - ISSN 2612-2901 (online)

Stampe Periodiche in Regime Libero - FIRENZE n. MBPA/CN/FI/0002/2018 - Aut. Trib. Fi. n. 3138 del 26/05/1983

GIUGNO **6**



La Medicina di Genere



**Dipendenza
da internet**



**Malattia
di Anderson-Fabry**



Pollini e allergie

ORDINE DEI MEDICI CHIRURGHI
E DEGLI ODONTOIATRI
DELLA PROVINCIA DI FIRENZE







Anno XXXVII - n. 6 giugno 2019

Direttore Responsabile
Teresita Mazzei

Capo Redattore
Simone Pancani

Segretaria di Redazione
Antonella Barresi

Direzione e Redazione
Ordine Provinciale dei Medici Chirurghi
e degli Odontoiatri
Via G.C. Vanini, 15 - 50129 Firenze
tel. 055 05750625
telefax 055 481045
a.barresi@omceofi.it
www.ordine-medici-firenze.it

Copyright by Ordine dei Medici Chirurghi
e degli Odontoiatri della Provincia di Firenze

Editore
Pacini Editore Srl - via Gherardesca 1 - 56121 Pisa
www.pacinieditoremedicina.it

Advertising and New Media Manager: Manuela Mori
Tel. 050 3130217 • mmori@pacinieditore.it

Ufficio Editoriale: Lucia Castelli
Tel. 050 3130224 • lcastelli@pacinieditore.it

Grafica e Impaginazione: Massimo Arcidiacono
Tel. 050 3130231 • marcidiacomo@pacinieditore.it

Stampa
Industrie Grafiche Pacini
via Gherardesca 1 - 56121 Pisa
www.grafichepacini.com

Finito di stampare Giugno 2019 presso le IGP - Pisa
L'editore resta a disposizione degli aventi diritto con i quali non è
stato possibile comunicare e per le eventuali omissioni.

La informiamo che secondo quanto disposto dall'art. 13, comma 1, legge 675/96 sulla "Tutela dei dati personali", Lei ha diritto, in qualsiasi momento e del tutto gratuitamente, di consultare, far modificare o cancellare i Suoi dati o semplicemente opporsi al loro trattamento per l'invio della presente rivista. Tale Suo diritto potrà essere esercitato semplicemente scrivendo a:
a.barresi@omceofi.it



TOSCANA MEDICA

MENSILE DI INFORMAZIONE E DIBATTITO A CURA DELL'ORDINE DEI MEDICI
CHIRURGI E DEGLI ODONTOIATRI DELLA PROVINCIA DI FIRENZE

sommario

Fondato da
Giovanni Turziani

In copertina
Virgilio Guidi
Testa di donna
Olio su faeste
cm 15x10
Firenze,
collezione privata

EDITORIALE

- 4 Quanti sono i medici e quante le medicine?
T. Mazzei

LE COPERTINE DI TOSCANA MEDICA

- 5 Leonardo e la Storia della Medicina
D. Lippi

QUALITÀ E PROFESSIONE

- 6 Medicina di Genere: una sfida più che mai attuale
S. Giannoni e coll.
- 9 Omotossicologia
E. Pecchioni
- 11 Dipendenza da *internet* e benessere psicosociale
S. Masetti e coll.
- 13 Sua maestà il trauma. Lo sviluppo è traumatico?
S. Domenichetti



Teresita Mazzei



Simone Pancani



Antonella Barresi

RICERCA E CLINICA

- 18 Malattia di Anderson-Fabry: a Firenze si lavora in *équipe*
I. Tanini e coll.
- 22 Neoaterosclerosi coronarica
P. Utari

FRAMMENTI DI STORIA

- 24 Lorenzo Borri (Firenze 1864, Forte dei Marmi 1923)
Medico, giurista e letterato
F. Carnevale

CLIMA E SALUTE

- 28 Pollini e allergie. Il calendario pollinico e le previsioni dei pollini
in Toscana
M. Petralli

30 - NOTIZIARIO

8, 12, 23 - LETTI PER VOI

COME INVIARE GLI ARTICOLI A TOSCANA MEDICA

- Inviare gli articoli a: a.barresi@omceofi.it, con un abstract di 400 battute spazi inclusi e 5 parole chiave
- Lunghezza max articoli: 7.000 battute spazi inclusi (2-3 cartelle), più iconografia, max 3-4 immagini
- Lunghezza max Lettere al Direttore: 3.000 battute spazi inclusi
- Taglio divulgativo e non classicamente scientifico
- No Bibliografia ma solo un indirizzo e-mail a cui richiederla
- Non utilizzare acronimi
- Primo Autore: Inviare una foto e un curriculum di 400 battute spazi inclusi da inserire nel testo e per motivi redazionali un numero telefonico e MISTO un indirizzo postale se non iscritto all'Ordine di Firenze
- Autori: Indicare per esteso nome, cognome, qualifica, provincia di appartenenza

Malattia di Anderson-Fabry: a Firenze si lavora in *équipe*

di *Ilaria Tanini, Iacopo Olivotto, Andrea Matucci, Lino Cirami, Walter Borsini, Patrizia Nencini, Rudi Pecci, Andrea Sodi, Maria Alice Donati, Amelia Morrone, Marzia Caproni, Franco Cecchi*



ILARIA TANINI

Laureata in Medicina e Chirurgia presso l'Ateneo fiorentino nel 2003 e specializzata in Medicina Interna nel 2008, sempre a Firenze, è esperta di Diagnostica Vascolare ed ultrasuoni. Attualmente è assegnista di ricerca presso la Unit Cardiompatie - Dipartimento Cardioracovasculari dell' AOU Careggi Firenze, diretta dal prof. Iacopo Olivotto e coordina, assieme al dott. Lino Cirami, il Gruppo Multidisciplinare per la Malattia di Anderson-Fabry del Policlinico fiorentino

La malattia di Anderson-Fabry è una malattia rara da accumulo lisosomiale, geneticamente determinata, sistemica e progressiva in grado di provocare una grave compromissione multiorgano con danni cardiaci, renali e neurologici.

Dal 2001 è disponibile una terapia enzimatica sostitutiva (*Enzyme Replacement Therapy*, ERT) mediante somministrazione endovenosa dell'enzima deficitario α -Galattosidasi A ottenuto con tecniche *in vitro* a cui si è aggiunto, nel 2017, lo chaperone farmacologico (Migalstat) solo per i portatori di specifiche mutazioni. Dal 2001 a Firenze, presso l'Azienda Ospedaliera Universitaria Careggi, è attivo il Centro di Riferimento Regionale dedicato alla Malattia di Anderson-Fabry.

Il Centro si colloca entro la Rete Regionale per le Malattie Rare ed ha in carico attualmente oltre 80 pazienti e le relative famiglie provenienti non solo dalla Regione Toscana ma anche da tutto il Territorio nazionale.

Parole chiave:

Anderson-Fabry, malattia da accumulo lisosomiale, α -Galattosidasi A, eredità *X-linked*, Rete Regionale Malattie Rare, ERT, terapia *chaperonica*

La malattia di Anderson-Fabry (codice di esenzione: RCG080) è una malattia metabolica da accumulo lisosomiale causata dal deficit totale o parziale dell'enzima lisosomiale α -Galattosidasi A dovuto a una mutazione del gene *GLA*, codificante l'enzima e localizzato sul braccio lungo del cromosoma X (*locus* Xq21.3-q22). Pertanto la trasmissione genetica è *X-linked*. Il deficit enzimatico porta a un accumulo sistemico, a livello lisosomiale, di cataboliti derivanti dagli sfingolipidi della membrana cellulare (Globotriaosilceramide, Gb3 e Globotriaosilfosfingosina, LysoGb3) determinando uno spettro molto ampio di manifestazioni cliniche (Figure 1, 2). A fronte di una stima di prevalenza riportata di 1/117.000-1/34.000 nella popolazione generale, recenti programmi di *screening* neonatali, fra cui anche un progetto toscano, hanno in realtà dimostrato una prevalenza di mutazioni associate alla malattia di Anderson-Fabry di circa 1:3.000 maschi nati vivi.

Le manifestazioni d'esordio della patologia, che possono comparire anche

IACOPO OLIVOTTO

Cardiologo, responsabile Unit Cardiompatie, SOD Cardiologia Generale 1, Dipartimento Cardioracovasculari, AOU Careggi, Firenze

ANDREA MATUCCI

Immunoallergologo, SOD Immunoallergologia, AOU Careggi, Firenze

LINO CIRAMI

Nefrologo, Coordinatore Gruppo Multidisciplinare Malattia Anderson-Fabry, SOD Nefrologia, Dialisi e Trapianti renali, AOU Careggi, Firenze

WALTER BORSINI

Libero Professionista Neurologo, Casa di Cura Ulicella e Glicini, Firenze

PATRIZIA NENCINI

Neurologa, SOD Stroke Unit, Dipartimento DEA, AOU Careggi, Firenze

RUDI PECCI

Audiologo, SOD Audiologia, Dipartimento Neuromuscoloscheletrico e degli Organi di Senso, AOU Careggi, Firenze

ANDREA SODI

Oculista, SOD Oculistica, Dipartimento Neuromuscoloscheletrico e degli Organi di Senso, AOU Careggi, Firenze

MARIA ALICE DONATI

Pediatra-Metabolista, responsabile UOC Malattie Metaboliche e Muscolari Ereditarie Dipartimento di Neuroscienze, Azienda Ospedaliera Universitaria Anna Meyer, Firenze

AMELIA MORRONE

Genetista, professore associato Dipartimento di Neuroscienze, Area del Farmaco e Salute del Bambino-NEUROFARBA, Azienda Ospedaliera Universitaria Anna Meyer, Firenze

MARZIA CAPRONI

Direttore SOS Immunopatologia Cutanea e Malattie Rare Dermatologiche, PO Piero Palagi, ASL 10 Firenze

FRANCO CECCHI

Professore associato Università degli Studi di Firenze e Università San Raffaele Vita, Milano

[segue elenco completo dei membri del Gruppo Multidisciplinare all'ultima pagina]

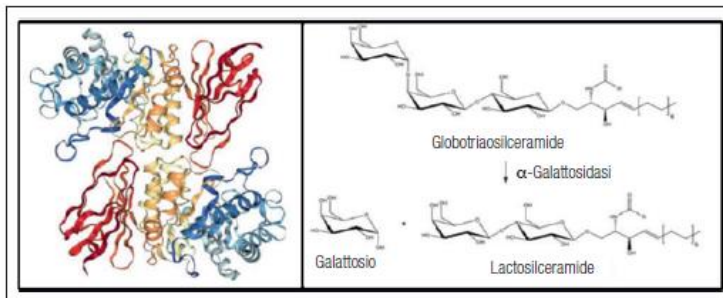


Figura 1 – Struttura e attività dell'enzima α -Galattosidasi A umana.

in età infantile nelle forme classiche, sono rappresentate principalmente da sintomi conseguenti a neuropatia delle piccole fibre nervose (acroparestesie dolorose, difetto di regolazione della temperatura corporea e sintomi disautonomici), sintomi gastroenterici (diarrea/stipsi/dolore addominale), angiocheratoma e cornea verticillata. In età adulta sono prevalenti l'interessamento cardiaco (ipertrofia cardia-

ca, bradi e tachiaritmie, fibrillazione atriale, scompenso cardiaco), renale (microalbuminuria, proteinuria, insufficienza renale) e neurologico (TIA, ictus cerebrali ischemici ed emorragici, leucoencefalopatia, dolicoectasia vascolare). È interessato anche il sistema cocleo-vestibolare con sintomi e segni quali perdita della capacità uditiva (mono o bilaterale) improvvisa o progressiva, fluttuazioni uditive,

acufeni, "fullness" o "pienezza auricolare" e disturbi vertiginoso-posturali. I fattori prognostici che più influenzano la sopravvivenza dei pazienti affetti da malattia di Fabry sono l'insufficienza renale *end-stage* e le complicanze cardio e cerebro-vascolari, riducendo l'aspettativa di vita rispetto alla popolazione generale di circa 20 anni per i maschi e 10 anni per le femmine. L'eterozigosi, nelle pazienti femmine, può dar luogo a un fenotipo estremamente variabile, severo con esordio in età pediatrica oppure con esordio tardivo in età adulta, oligosintomatiche o asintomatiche.

La conferma diagnostica si avvale della dimostrazione del *deficit* enzimatico nei maschi emizigoti con conferma genetico-molecolare (gene *GLA*) per l'esclusione dello *pseudo-deficit*. Nelle femmine eterozigoti, anche se sintomatiche, la conferma diagnostica è genetico-molecolare dato che il *test* enzimatico può risultare normale. Il dosaggio enzimatico

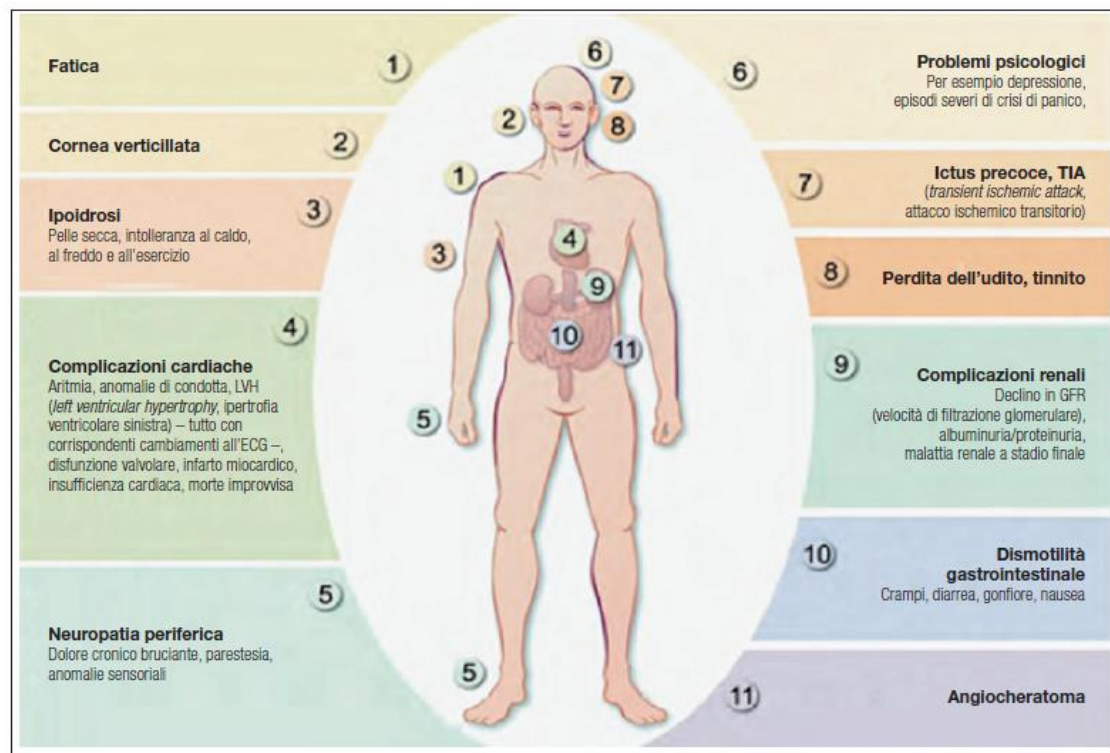


Figura 2 – Coinvolgimento sistemico della malattia di Anderson-Fabry.

dell' α -Galattosidasi A è oggi possibile su goccia di sangue assorbito su apposito cartoncino (DBS, *Dried Blood Spot*) che, in caso di positività, necessita di conferma genetico-molecolare. La terapia attualmente disponibile prevede la somministrazione dell'enzima deficitario (*Enzyme Replacement Therapy*) prodotto attraverso tecnologia del DNA ricombinante *in vitro* e somministrato per via endovenosa con cadenza bisettimanale. Dal 2017 è disponibile una nuova opzione terapeutica solo per i pazienti con mutazioni suscettibili o *amenable*, rappresentata dallo *chaperone* farmacologico (Migalastat), somministrato *per os* a giorni alterni. Infine sono in fase di sviluppo le ERT modificate e la terapia volta alla riduzione della formazione dei substrati che si accumulano nei vari organi e apparati (*Substrate Reduction Therapy*, SRT).

L'approccio terapeutico prevede inoltre una terapia sintomatica per il dolore (paracetamolo, FANS, farmaci per il dolore neuropatico), la nefroprotezione mediante utilizzo di ACE inibitori o sartanici, l'utilizzo di farmaci anti-aritmici, *pace-maker* o defibrillatori impiantabili e il ricorso, ove necessario, al trattamento dialitico oppure al trapianto renale. Una diagnosi precoce e un trattamento ottimizzato consentono di migliorare la prognosi con un aumento medio dell'aspettativa di vita di oltre 10 anni rispetto all'era antecedente le moderne terapie.

Dalla fine degli anni '90 è attivo, presso l'Azienda Ospedaliero-Universitaria di Careggi Firenze, in collaborazione con la USL Toscana-Centro, un Gruppo Multidisciplinare afferente al Centro di Riferimento Regionale Fabry, istituito nel 2001 e assegnato all'Università degli Studi di Firenze. *L'équipe*, prima guidata dal dott. Fabrizio Martinelli e da sua moglie dr.ssa Maria Luisa Battini e successivamente dal prof. Franco Cecchi, è ora diretta dal dott. Lino Cirami, direttore ff della SOD Nefrologia Dialisi Trapianto del Policlinico fiorentino. Nelle riunioni che si svolgono almeno mensilmente viene valutato l'iter diagnosti-

co-terapeutico dei pazienti afferenti al Centro. I casi vengono discussi collegialmente da un gruppo costituito da internisti, cardiologi, neurologi, nefrologi, oculisti, pediatri-metabolisti, immunologi, genetisti, dermatologi e audiologi. Gli aspetti organizzativo-logistici e il coordinamento delle numerose visite necessarie (allo scopo di minimizzare il disagio per i pazienti) sono resi possibili dalla presenza di un personale infermieristico altamente specializzato nell'ambito delle malattie genetiche rare. L'attività del Gruppo Multidisciplinare consente un'ottimale gestione delle famiglie e della transizione dall'età pediatrica all'età adulta. È frequente e clinicamente rilevante il ricorso a tecniche di *imaging* avanzato e di esami di laboratorio che vengono svolti a Careggi e al Meyer. Una volta confermata la diagnosi e in presenza di segni di coinvolgimento d'organo i pazienti hanno a disposizione diverse opzioni terapeutiche quali la terapia enzimatica sostitutiva, somministrata per via endovenosa nelle strutture di *day hospital* locali (in Toscana non è attivo il servizio di infusione domiciliare) o la terapia *chaperonica* orale previa redazione di un piano terapeutico specifico. Negli anni il Gruppo Fabry di Firenze ha valutato oltre 120 probandi. Attualmente il Centro ha in carico oltre 80 pazienti di ambo i sessi e le relative famiglie provenienti sia dalla Regione Toscana che da tutto il Territorio nazionale. Lo *screening* dei familiari dei pazienti ha infatti un ruolo fondamentale nella diagnosi precoce degli altri soggetti affetti. Inoltre, dal 1° novembre 2014, è attivo presso l'Azienda Ospedaliero-Universitaria Meyer - UO Malattie Metaboliche e Muscolari ereditarie/Centro *Screening* Neonatale (dott.ssa Donati) – un progetto di *screening* neonatale per la malattia di Anderson-Fabry mediante *test* enzimatico su goccia di sangue neonatale. Dal 2018 tale *screening* è esteso a tutti i nati della Regione Toscana. In caso di risposta positiva il neonato viene preso in carico presso il Centro e inserito nel programma di *follow-up* a cui segue lo studio

familiare. È stato inoltre possibile diagnosticare nelle famiglie a rischio numerosi pazienti adulti, sia maschi che femmine, alcuni dei quali già sintomatici.

Allo scopo di migliorare la conoscenza della malattia di Anderson-Fabry è stato organizzato un convegno nazionale multidisciplinare che si è svolto a Firenze nei giorni 1 e 2 dicembre 2017 (<http://malattierare.toscana.it/news/firenze-1-2-12-2017-convegno-malattia-di-anderson-fabry>). L'evento, rivolto a medici e infermieri è stato patrocinato dall'Associazione Italiana Anderson-Fabry Onlus che riunisce i pazienti affetti e le loro famiglie. Nei due giorni di convegno, a cui hanno partecipato un centinaio di persone provenienti da tutta Italia fra cui anche pazienti e loro familiari, sono stati affrontati gli aspetti clinici, diagnostici e le opzioni terapeutiche disponibili con uno sguardo alle prospettive future. Attualmente il Centro partecipa al Registro Multicentrico Internazionale *International Fabry Registry* e al Registro Toscano delle Malattie Rare ed ha preso parte allo studio registrativo del Migalastat per la terapia *chaperonica*.

Le manifestazioni della malattia di Fabry possono indirizzare inizialmente verso patologie più comuni renali, reumatologiche, cardiologiche, neurologiche e dermatologiche. A oggi la diagnosi è spesso tardiva, formulata dopo un'odissea diagnostica, comune a tutte le malattie rare (circa 10 anni in media), quando la malattia è già in fase avanzata, pertanto possiede una minore efficacia terapeutica. Per questa ragione è fondamentale conoscere e riconoscere precocemente questa malattia non così rara, così come è importante la sensibilizzazione dei colleghi in quanto l'inizio precoce della terapia mirata consente di prevenire l'insorgenza di danni cardiovascolari, renali e cerebrovascolari con conseguente miglioramento della qualità della vita e riduzione delle necessità assistenziali e di ospedalizzazione.

ilaria.tanini@unifi.it
ciramil@aou-careggi.toscana.it



Gruppo Multidisciplinare, Centro di Riferimento Regionale per la malattia di Anderson-Fabry, Firenze.

Membri del Gruppo Multidisciplinare

AOU CAREGGI

Gabriele Castelli, Benedetta Tomberali, Katia Baldini, Alessia Tomberli
Unit Cardiomiotopie, SOD Cardiologia Generale 1, Dipartimento Cardioracotascolare

Alessandra Vultaggio, Laura Dies
SOD Immunoallergologia

Ilaria Romani
SOD Neurologia, Dipartimento NEUROFARBA

Leonardo Caroti, Egrina Dervishi
SOD Nefrologia Dialisi Trapianto

Sabrina Frusconi
SOD Diagnostica Genetica

AOU Meyer

Silvia Passantino
Cardiologia Pediatrica

ASL 10 - PO Piero Palagi

Emiliano Antiga
Immunopatologia Cutanea e Malattie Rare Dermatologiche

Un immenso ringraziamento, da parte di tutto il Gruppo Multidisciplinare, va al lavoro e alla figura della dott.ssa Elisabetta Pasquini (Responsabile del Centro Clinico Screening Neonatale, UOC Malattie Metaboliche e Muscolari Ereditarie, Dipartimento di Neuroscienze, AOU Anna Meyer) scomparsa prematuramente nell'ottobre 2018.