

ilmedicopediatra 2020;29(3):28-37;
doi: 10.36179/2611-5212-2020-31

Diabete, epatopatia steatosica, comportamenti anomali dell'alimentazione... in un solo bambino

Lipodistrofia questa sconosciuta

Giuseppina Annicchiarico

Responsabile del Gruppo di Studio Malattie Rare, Federazione Italiana Medici Pediatri; Coordinatrice del CoReMaR (Coordinamento Regionale Malattie Rare) di AReSS Puglia

Corrispondenza:

Giuseppina Annicchiarico
annicchiarico.giuseppina@gmail.com

How to cite this article: Annicchiarico G. Diabete, epatopatia steatosica, comportamenti anomali dell'alimentazione... in un solo bambino. Lipodistrofia questa sconosciuta. *il Medico Pediatra* 2020;29(3):28-37. <https://doi.org/10.36179/2611-5212-2020-31>

© Copyright by Federazione Italiana Medici Pediatri



OPEN ACCESS

L'articolo è open access e divulgato sulla base della licenza CC-BY-NC-ND (Creative Commons Attribuzione - Non commerciale - Non opere derivate 4.0 Internazionale). L'articolo può essere usato indicando la menzione di paternità adeguata e la licenza; solo a scopi non commerciali; solo in originale. Per ulteriori informazioni: <https://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/deed.it>

Se dici iperglicemia dici diabete, se dici ipertrigliceridemia pensi che sia esagerato se riferito a un bambino apparentemente muscoloso che ha sempre fame, magari sottopeso e col fegato ingrossato... In verità questi sintomi si sono scoperti essere correlati fra loro solo recentemente: infatti tra il '93 e il '95 segni e sintomi di questo tipo vengono descritti tutti aggiungendone degli altri a sancire la classificazione delle varie forme di "lipodistrofia", una malattia molto rara, la cui prevalenza è indicata da Orphanet pari a 0,2-1 su un milione di abitanti per la forma generalizzata, 1,7-2,8 su un milione per la forma parziale. A parlarne per primo fu Walter Berardinelli nel 1954 in Brasile. La malattia si presenta con una variabilità fenotipica estrema: dalle forme congenite molto gravi e generalizzate fino a forme, talora parziali e a insorgenza più tardiva a ridosso dell'adolescenza, che sono compatibili con una vita prolungata. L'orizzonte di un Pediatra di famiglia che si avvicina a un bambino con questa clinica, complicata nei casi più gravi anche da epilessia farmaco-resistente, è insidioso e a volte non gestibile se non con strumenti molto sofisticati e disponibili in pochi centri italiani.

Il Pediatra di famiglia assume a sé la responsabilità dell'orientamento alla diagnosi e, a seguire, del supporto allo sviluppo del bambino col monitoraggio di complicanze e comorbidità. Responsabilità tanto maggiore in questo momento storico in cui la sperimentazione di nuovi farmaci sembra offrire strategie di cura reali e possibili già nelle fasi iniziali

della malattia, quando ancora non si siano determinati danni permanenti.

Parole chiave: complessità, interdisciplinarietà, approccio multidimensionale, rete di assistenza interregionale, ricerca farmacologica, medicina d'iniziativa, sorveglianza delle terapie domiciliari.

Italia: il modello di Sanità universalistica italiana garantisce una Pediatria diffusa. Diagnosi precoce e riduzione del rischio di complicanze aumentano la sopravvivenza.

Futuro possibile: formazione, sviluppo di infrastrutture logiche a supporto della comunicazione tra gli attori, sviluppo di strategie di cura condivisa, percorsi di cura integrati tra ospedale esperto e Regioni/ASL/Distretto Socio Sanitario/Pediatri di libera scelta (PLS) e Medici di medicina generale (MMG), terapie innovative e telemedicina.

MALATTIE RARE, CONOSCERLE PER RIDURNE IL RISCHIO: SCENARIO

I bambini italiani affetti da malattie rare ammontano a circa 60.000. Diagnosi precoce e cure pediatriche più efficaci hanno aumentato le aspettative di vita di chi ne è affetto spostando i termini della sopravvivenza verso l'età adulta e hanno contribuito alla migliore qualità di vita dei piccoli malati e delle loro famiglie.

Esistono due grosse categorie di malattie:

- 1 condizioni molto complesse e frequenti (SMA, SLA, Duchenne, talassemia, emofilia, sindrome di Noonan ecc.) che richiedono strutture ospedaliere di supporto e anche assistenza territoriale di qualità che garantisca Percorsi Diagnostici Terapeutici Assistenziali (PDTA) dedicati;
- 2 poi ci sono forme che richiedono una declinazione specifica, forme ipercomplesse, rarissime e molto diverse tra loro, forme inguaribili il cui centro esperto spesso è molto lontano da casa: queste gravano fortemente sui servizi e richiedono risorse presenti, organizzate e formate sul singolo caso. Specificazione opposta a quella dell'anziano cronico in cui l'approccio è standard per un alto nu-

mero di malati per un numero contenuto di patologie comuni. I pazienti che afferiscono a questo secondo gruppo di patologie mettono in ginocchio l'assistenza territoriale "di prossimità", a cominciare dal pediatra e dal medico di famiglia, e sovvertono l'ordine familiare, a qualsiasi livello sociale la famiglia appartenga, per le insite complicanze, il dolore che determinano, gli imprevisti e il rischio di morte imminente. I caregiver sono costretti a imparare manovre infermieristiche complesse con interventi H24. Necessitano di specifici collegamenti con l'ospedale Presidio di Rete Nazionale, centro esperto di riferimento dislocato anche in altre regioni o nazioni al fine di ottenere follow-up e cure avanzate per appropriatezza e innovazione. Può accadere che la rarità degli ammalati induca progressivo isolamento dell'ammalato con perdita delle connessioni necessarie per il monitoraggio delle comorbidità e la prescrizione di terapie avanzate.

La lipodistrofia appartiene a questo secondo gruppo. Le lipodistrofie sono un gruppo di malattie presenti nell'elenco aggiornato pubblicato in allegato al Decreto del Presidente del Consiglio dei Ministri (DPCM) Nuovi LEA (Livelli Essenziali di Assistenza) del gennaio 2017, identificate col codice di esenzione RC0080. I bambini e le persone che ne sono affetti, pertanto, godono in Italia dei diritti esigibili declinati all'interno del DM 279 del 2001 e del Piano Nazionale Malattie Rare 2013-2016. Con questi documenti l'Italia definisce responsabilità e ruoli degli attori coinvolti nel Sistema di Sanità pubblica alla cura dei malati "rari" e conferisce significato agli specifici PDTA di questi assistiti. Sono malati, a causa della bassa prevalenza della patologia (prevista in Europa al di sotto di 5 persone colpite su 10.000 individui), costretti tante volte a lunghi viaggi verso i centri di competenza per le proprie cure (detti Presidi di Rete Nazionale – PRN - Malattie Rare) spesso collocati fuori dalla propria regione di residenza.

Oggi, grazie al sistema universalistico italiano, all'organizzazione capillare della Pediatria di Famiglia su

tutto il territorio nazionale e allo sforzo delle Regioni in tema di malattie rare, è possibile ottenere dati provenienti da tutti i territori regionali che consentono di monitorare i bisogni reali e puntuali di bambini e persone con malattie rarissime. Grazie ai registri regionali, nel rispetto delle norme sulla privacy, è possibile caratterizzare la popolazione di un determinato territorio, sapere in che misura sono colpiti i bambini.

Le Regioni italiane, pur nel rispetto della propria autonomia organizzativa, hanno scelto forme collaborative di attuazione della normativa nazionale grazie al lavoro del tavolo tecnico interregionale Malattie Rare della Commissione Salute (la conferenza degli Assessori alla Sanità delle Regioni Italiane): **quando presenti per una specifica malattia/gruppo di malattie rare, le Regioni hanno individuato i propri PRN (Presidi di Rete Nazionale, centri esperti) reperibili sui siti/portali della propria Regione e sul sito del Registro Nazionale Malattie Rare dell'Istituto Superiore di Sanità (www.iss.it/cnmr), cliccando sul simbolo di ciascuna regione.**

Otto regioni italiane, tra cui la Puglia, condividono col Veneto una infrastruttura logica a sostegno del percorso dei malati. Il sistema è uno strumento di assistenza concepito sull'integrazione della rete verticale degli ospedali con la rete orizzontale del territorio. Favorisce la raccolta omogenea dei dati che provengono sia dai centri di competenza (i PRN) che fanno diagnosi, sia dai Distretti Socio-Sanitari che registrano gli assistiti che hanno ottenuto la diagnosi fuori dalla propria regione. Il Sistema consente anche una transcodifica automatica che allinea tutte le forme e sottoforme nosologiche di malattia rara, che sono riferibili a gruppi e sottogruppi aperti del nuovo elenco di malattie rare esentabili del DPCM nuovi LEA del gennaio 2017, al sistema degli orphan code e degli ICD. Questa doppia codifica dà il vantaggio di poter definire la malattia secondo le più fini e specifiche entità nosologiche. Si aprono nuovi scenari a favore della terapia personalizzata e innovativa ed è finalmente possibile captare il bisogno prima della sua espressione: Medicina

d'Iniziativa. È stato denominato "Il filo di Arianna" il modello avviato in Puglia che, grazie al supporto del Sistema Informativo Malattie Rare della Regione Puglia (SIMaRRP), consente ai sei neo nati Centri Territoriali Malattie Rare (uno in staff alla Direzione di ciascuna ASL) di intercettare nei rispettivi territori i bambini e le persone con malattie rare e di allertare i nodi della filiera dell'assistenza sanitaria territoriale sui casi ad alta complessità assistenziale.

LIPODISTROFIA: DATI DI PREVALENZA

La lipodistrofia è una patologia estremamente rara, la cui prevalenza complessiva è pari a 1,3-4,7 casi per milione di abitanti. Considerando separatamente le forme generalizzate (GL) e quelle parziali (PL), le prevalenze stimate risultano di 0,2-1,0 casi per milione di abitanti per la GL, e di 1,7-2,8 casi per milione di abitanti per la PL (Chiquette et al. 2017).

FIGURA 1.

Bambina affetta da lipodistrofia, notare la scarsa rappresentazione di tessuto adiposo sottocutaneo.



Per quanto riguarda la situazione Italiana, il Registro Nazionale Malattie Rare, affidato all'Istituto Superiore di Sanità, si nutre dei dati provenienti dai territori regionali e suggerisce che in Italia ci possano essere circa 350 casi di lipodistrofia, di cui un centinaio affetti dalla forma generalizzata e circa 250 dalla forma parziale. Il Sistema Informativo Malattie Rare della Regione Puglia conferma i dati di prevalenza. I pazienti pugliesi hanno avuto tutti la diagnosi in centri della Regione. Emerge anche una progressiva riduzione dei tempi di diagnosi. Quelli nati negli anni '50 hanno avuto la diagnosi di lipodistrofia in età adulta con un ritardo di circa cinquanta anni. Diverso invece per i pazienti nati dopo la fine degli anni '90, che hanno ricevuto la diagnosi fra i 3 e i 12 anni. La lipodistrofia, infatti, è una malattia che si rende manifesta nelle forme più gravi già nei primissimi anni di vita e nelle forme parziali più avanti in età a ridosso dell'adolescenza. Ne deriva che il Pediatra di famiglia può giocare un ruolo centrale nella riduzione del tempo di diagnosi, nella conseguente riduzione delle comorbilità e nell'accesso a terapie innovative.

SOSPETTO DI MALATTIA: IL COLPO D'OCCHIO

La diagnosi di malattia rara, come previsto dalla legge, deve essere definita da un centro esperto, cioè da un Ospedale che fa parte del circuito dei Presidi di Rete Nazionale Malattie Rare. Negli ultimi anni ogni Regione ha identificato i propri sulla base di documentata esperienza, sulla base delle diagnosi effettuate e dei pazienti in carico, ma lo snodo rimane sempre il Pediatra o il Medico di famiglia. Orphanet ha censito oltre 7.000 diverse malattie rare e un medico difficilmente potrà conoscerle tutte. *Quello che fa la differenza è l'attitudine al riconoscimento dell'indizio. La formazione gioca un ruolo primario.*

A colpo d'occhio il bambino e anche poi il ragazzino con una di queste malattie appare magro con una riduzione estrema del grasso sottocutaneo (Figg. 1, 2). L'addome è globoso per una chiara epatomegalia e

FIGURA 2.

Bambina affetta da lipodistrofia, notare l'addome globoso per la visceromegalia e la definizione della muscolatura dovuta a riduzione dei depositi sottocutanei di adipe.



FIGURA 3.
Ragazza affetta da lipodistrofia, muscolatura e vene prominenti.



la diagnostica differenziale esclude le cause comuni di sofferenza epatica. La lipodistrofia deve essere fortemente sospettata se il paziente ha anche diabete mellito che richiede alte dosi di insulina, ipertrigliceridemia grave, steatoepatite non alcolica o sindrome dell'ovaio policistico (PCOS).

Il paziente si presenta con un deficit congenito del tessuto adiposo sottocutaneo (SAT), perdita progressiva di SAT associata a malattie autoimmuni, perdita di SAT negli arti concomitante con l'accumulo di grasso in altre regioni del corpo (più tipica delle forme parziali), o deficit di SAT associato con altre anomalie somatiche: mancanza di crescita nei più piccoli e, più avanti in età, muscoli e vene prominenti, acantosi nigricans, xantomi eruttivi o aspetto cushingoide o acromegaloide.

L'INVIO AL PRESIDIO DI RETE NAZIONALE PER LIPODISTROFIA: LA GUIDA DEL PEDIATRA DI FAMIGLIA

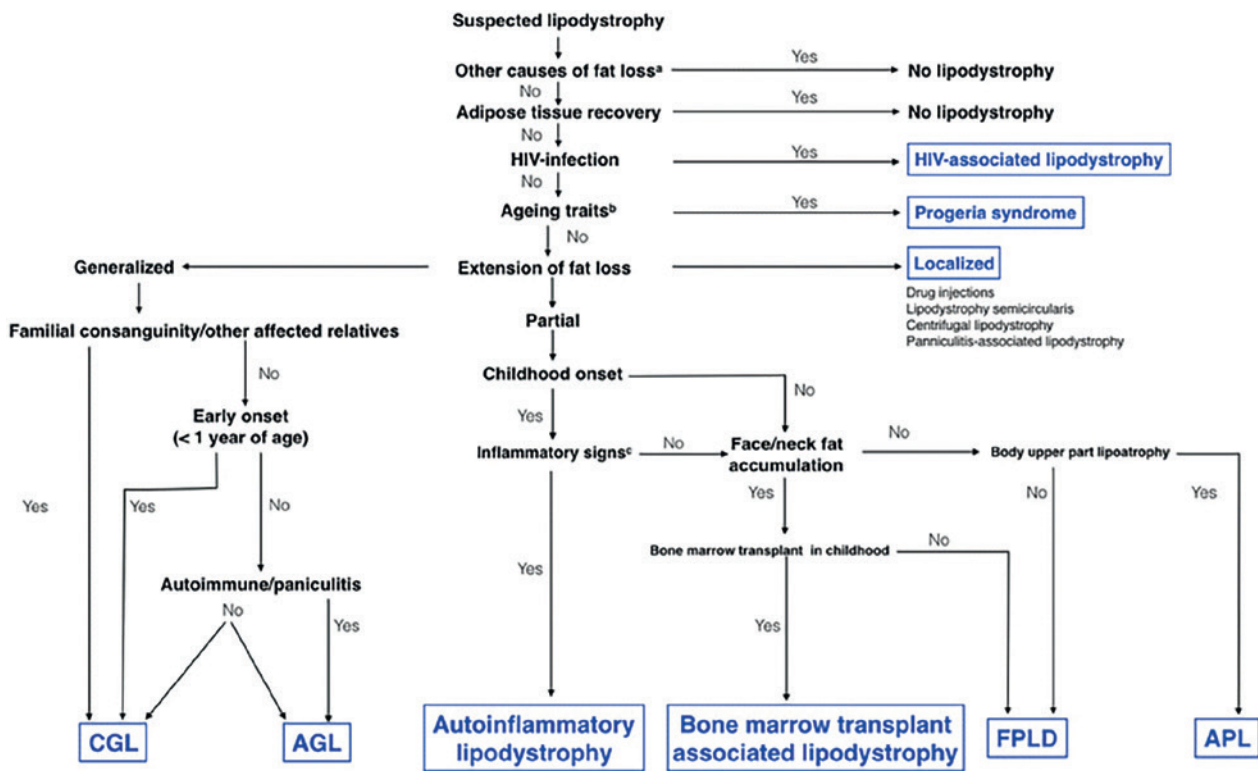
Il Pediatra di famiglia, *front office* della sanità pubblica italiana, ha oggi gli strumenti per l'invio mirato del piccolo paziente allo specifico PRN della propria Regione (se presente) o di altre Regioni (il Piano Nazionale Malattie Rare ha confermato la libera circolazione dei pazienti nei PRN della Rete Nazionale Malattie Rare) e non lascerà che la famiglia si autogestisca in solitudine gli accessi a siti internet più o meno affidabili alla ricerca di notizie.

Le regioni italiane hanno istituito propri *help line* e/o piattaforme web attraverso i quali acquisire informazioni sui propri ospedali di riferimento. È possibile anche ottenere indicazioni attraverso il sito del Centro Nazionale Malattie Rare dell'Istituto Superiore di Sanità che, regione per regione, chiarisce l'offerta sanitaria di ciascun territorio e le malattie molto rare spesso riconoscono pochissimi centri italiani.

In questo caso e grazie ai primi indizi il pediatra orienterà verso gruppi esperti in endocrinologia e malattie metaboliche del bambino e dell'adolescente.

FIGURA 4.

Algoritmo per la diagnosi differenziale dei sottotipi di lipodistrofia (da Araújo-Vilar e Santini, 2019 - <https://link.springer.com/article/10.1007/s40618-018-0887-z>).



LA DIAGNOSI E... I DIRITTI ESIGIBILI

Le sindromi lipodistrofiche sono eterogenee e vengono diagnosticate mediante fenotipo clinico integrato, in determinate forme, da test genetici.

La carenza di leptina gioca un ruolo chiave nel regolare l'utilizzo dell'energia da parte del corpo, l'azione dell'insulina e il metabolismo dei grassi. Inoltre, serve da importante segnale delle riserve di energia, indicandoci quando siamo sazi e non abbiamo bisogno di mangiare. Nei pazienti con lipodistrofia, la leptina può essere assente o significativamente ridotta, con conseguente inadeguata regolazione di tutti questi processi. Nei pazienti con lipodistrofia, questo deficit di leptina porta a una fame estrema senza possibilità di immagazzinare correttamente l'energia in eccesso dirottandola verso il grasso sottocutaneo, comportando una condizione di steatosi ectopica multiorgano.

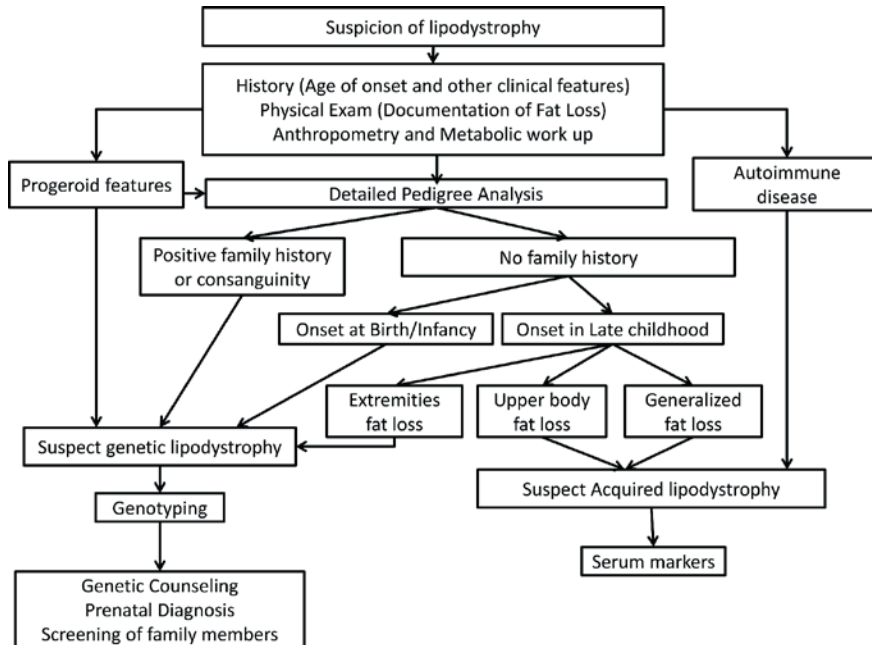
Sebbene i livelli sierici di leptina nei pazienti con lipodistrofia tendano a essere bassi (in livelli assoluti o relativi all'indice di massa corporea), non può essere utilizzata alcuna soglia del livello sierico di leptina per escludere la diagnosi di lipodistrofia. Un algoritmo per la diagnosi differenziale dei sottotipi di lipodistrofia è mostrato in Figura 4. La lipodistrofia deve essere sospettata in pazienti con carenza regionale o generalizzata di tessuto adiposo al di fuori del range normale mediante esame obiettivo, che può essere supportato da antropometria, plicometria, assorbimetria a raggi X a doppia energia e risonanza magnetica total-body. È più difficile identificarla nelle forme parziali e negli uomini.

La Figura 5 mostra l'approccio diagnostico precedentemente proposto nel 2016 ma tuttora valido.

- La diagnosi di lipodistrofia si basa sull'anamnesi,

FIGURA 5.

Approccio diagnostico alla lipodistrofia (da Brown et al., 2016 - <https://academic.oup.com/jcem/article/101/12/4500/2764979>).



sull'esame obiettivo, sulla composizione corporea e sullo stato metabolico (Classe I, Livello B).

- Non ci sono livelli sierici definiti di leptina che stabiliscano o escludano la diagnosi di lipodistrofia (Classe IIa, Livello C).
- Il test genetico di conferma è utile in caso di sospetta lipodistrofia familiare (Classe I, Livello A).
- I test genetici dovrebbero essere presi in considerazione nei membri della famiglia a rischio (Classe IIa, Livello C).
- I livelli sierici del complemento e gli autoanticorpi possono supportare la diagnosi di sindromi da lipodistrofia acquisita (Classe IIa, Livello B).

La diagnosi differenziale include una serie di condizioni disparate come le seguenti:

- grave perdita di peso dovuta ad anoressia nervosa, fame, malnutrizione, diabete incontrollato, ipertiroidismo, insufficienza surrenalica, cachessia da cancro o grave infezione cronica, HIV;

- sindrome di Donohue (leprecaunismo) e sindrome di Rabson-Mendenhall, entrambe sindromi recessive associate a varianti del gene INSR;
- lipomatosi simmetrica multipla;
- sindrome di Cushing (più tipicamente nelle forme parziali tipo Dunnigan).

È possibile differenziare le forme acquisite da quelle congenite per la concomitanza di malattie autoimmuni (miosite, diabete tipo 1, epatite autoimmune e altre).

Una volta stabilita la diagnosi di lipodistrofia, i medici dovrebbero indagare se il disturbo è generalizzato, parziale o localizzato con un'ulteriore specificazione del particolare tipo di GLD o PLD. Sono stati descritti numerosi sottotipi di GLD e PLD, molti associati ad anomalie genetiche note come la sindrome di Berardinelli-Seip. Alcune lipodistrofie sono invece associate con sindromi genetiche complesse, come le forme progeroidi (sindrome di Hutchinson-Gilford, sindrome di Werner atipica, displasia mandibulo-acrale tipo B ecc.).

È solo al termine dell'iter e dell'inquadramento diagno-

stico che il **Centro Esperto (PRN)** di lipodistrofia consegna alla famiglia il **certificato di malattia rara** e questo, a cascata, consente al **Distretto Socio-Sanitario** competente per residenza dell'assistito di generare il **codice di esenzione** per specifica malattia rara a garanzia dei **diritti esigibili** previsti dai LEA. Lo specialista del Presidio di Rete Nazionale Malattie Rare, inoltre, consegna alla famiglia un Piano Diagnostico Terapeutico individualizzato che, nelle mani del Pediatra di famiglia, diventa strumento per la cura competente e la gestione territoriale del piccolo assistito e della sua "insolita" malattia.

... E DOPO? MANAGEMENT: GESTIONE DELLE COMPLICANZE E COMORBILITÀ

La governance dei percorsi di cura dei bambini e degli adolescenti risente oggi di un dibattito ancora aperto tra i professionisti della filiera di sanità pubblica che intercettano il malato e la sua famiglia. Di certo un bambino con malattia rara non può vivere in ospedale e anche nella presa in carico del malato con lipodistrofia le varie dimensioni della cura devono intersecare ruoli e funzioni che consentano di fornire specifiche risposte sanitarie e anche sociali. D'intesa con lo specialista di patologia, il Pediatra di famiglia supporta lo screening per diabete, dislipidemia e malattie epatiche, renali e cardiache ogni anno.

Dieta: La dieta è essenziale per la gestione delle complicanze metaboliche. È la terapia più importante. La maggior parte dei pazienti dovrebbe seguire diete con una composizione equilibrata di macronutrienti (Classe IIa, Livello C):

- le diete ipocaloriche migliorano le anomalie metaboliche e possono essere appropriate negli adulti (Classe I, Livello C);
- nella pancreatite acuta indotta da chilomicronemia devono essere utilizzate diete a bassissimo contenuto di grassi (Classe I, Livello C);
- un nutrizionista dovrebbe essere consultato per esigenze dietetiche specifiche, specialmente nei neonati e nei bambini piccoli. La sovralimentazione dovrebbe essere evitata (Classe IIa, Livello C);

- le formule di olio di trigliceridi a catena media possono fornire energia e ridurre i trigliceridi nei neonati (Classe IIa, Livello C).

Esercizio fisico: i pazienti con lipodistrofia dovrebbero essere incoraggiati all'esercizio fisico in assenza di controindicazioni specifiche (Classe IIa, Livello C):

- i pazienti con sottotipi di lipodistrofia predisposti alla cardiomiopatia devono essere sottoposti a valutazione cardiaca prima di iniziare un regime di esercizio (Classe III, Livello C).

Monitoraggio del diabete:

- la metformina è un agente di prima linea per il diabete e la resistenza all'insulina (Classe IIa, Livello C);
- l'insulina è efficace per l'iperglicemia. In alcuni pazienti possono essere necessarie preparazioni concentrate e dosi elevate (Classe IIa, Livello C);
- i tiazolidinedioni possono migliorare le complicanze metaboliche nella lipodistrofia parziale, ma devono essere usati con cautela nella lipodistrofia generalizzata.

Screening annuale per complicanze: pubertà e infertilità (ecopelvi e accrescimento), fegato (transaminasi, steatosi), reni (proteinuria), cuore (ipertensione, diabete).

Screening del rischio oncologico: i linfomi, in particolare il linfoma a cellule T periferiche, si verificano nell'AGL, con una prevalenza di circa il 7%. I medici dovrebbero considerare lo screening per i tumori cerebrali nei bambini che presentano AGL idiopatico o CGL atipico. Le sindromi progeroidi specifiche (per esempio: sindromi di Bloom e di Werner) sono associate a un aumentato rischio di malignità.

Terapia della dislipidemia: sono utili le statine.

Controllo dell'ipertensione: gli inibitori dell'enzima di conversione dell'angiotensina o gli antagonisti del recettore dell'angiotensina sono trattamenti di prima linea per l'ipertensione nei pazienti con diabete (Classe IIa, Livello C).

Trattamenti cosmetici: i pazienti devono essere valutati per il disagio correlato alla lipodistrofia e, se necessario, indirizzati a professionisti della salute mentale e/o chirurghi plastici (Classe IIa, Livello C).

FIGURA 6.

Donna affetta da lipodistrofia, dettaglio del volto con facies escavata e scomparsa della bolla di Bichat.



Monitoraggio di malattie autoimmuni nelle forme di lipodistrofia acquisita.

**DALLA CURA DELLE COMORBILITÀ
ALLE TERAPIE INNOVATIVE**

Lo standard di cura per la lipodistrofia prevede il trattamento aggressivo delle comorbidity, come il diabete e la dislipidemia, e include il trattamento con terapia sostitutiva della leptina: la metreleptina. È una terapia sottocutanea e giornaliera.

Secondo le indicazioni ufficiali di utilizzo, la metreleptina è indicata in aggiunta alla dieta come terapia sostitutiva per il trattamento nelle complicanze da deficit di leptina in pazienti affetti da lipodistrofia:

- con diagnosi confermata di lipodistrofia generalizzata congenita (sindrome di Berardinelli-Seip) o di lipodistrofia generalizzata acquisita (sindrome di Lawrence) negli adulti e nei bambini di età pari o superiore a 2 anni;
- con diagnosi confermata di lipodistrofia parziale familiare o di lipodistrofia parziale acquisita (sindrome di Barraquer-Simons) negli adulti e nei bambini di età pari o superiore a 12 anni, per i quali le terapie standard non sono riuscite a raggiungere un controllo metabolico adeguato.

La metreleptina è una terapia sostitutiva e riduce l'iperfagia, comportando talvolta perdita di peso. La ridotta assunzione di cibo è almeno parzialmente responsabi-

le di molti dei miglioramenti metabolici. Se si verifica una perdita di peso eccessiva, la dose di metreleptina deve essere ridotta.

Nei pazienti con lipodistrofia generalizzata, il trattamento a lungo termine con metreleptina è ben tollerato e porta a un'immediata diminuzione dell'appetito e una riduzione dell'assunzione incontrollata di cibo, a miglioramenti sostenuti dell'ipertrigliceridemia, del controllo glicemico e del volume epatico, a ripresa della crescita.

Gli eventi avversi più frequenti associati alla metreleptina tra i pazienti sono mal di testa, ipoglicemia e riduzione eccessiva del peso, eritema, orticaria. Sono stati rilevati anche anticorpi antimetreleptina. Casi di linfoma a cellule T sono stati segnalati in pazienti con AGL, sia in assenza che in presenza di trattamento con metreleptina. Tuttavia, anche se non può essere escluso un ruolo della metreleptina nella crescita del tumore, a oggi l'ipotesi più probabile pone in correlazione questo tipo di tumori con l'elevata predisposizione tipica dei pazienti con AGL.

RIFLESSIONI E SCENARI FUTURI

Gli scenari futuri sono legati alla riduzione dei tempi di diagnosi, all'accessibilità delle cure e al ruolo del Pediatra di famiglia nel monitoraggio di efficacia delle terapie innovative ad alto costo immesse sul mercato: diventeranno indispensabili le infrastrutture logiche a supporto della tele-assistenza che consentano la connessione il linea dello specialista dell'ospedale esperto della specifica malattia rara con i professionisti "di prossimità".

La tele-assistenza contiene una promessa di facilitazione della qualità di vita per numerose condizioni legate alle malattie rare evitando spostamenti faticosi e facilitando l'impegno dei caregiver con una più forte domiciliarizzazione dei servizi.

I trattamenti innovativi, orfani e ad alto costo per malati rari, costituiscono per molti di essi l'unica realistica speranza di cura e per tale motivo la ricerca di tali farmaci

e la loro disponibilità nel mercato è incentivata da una serie di specifiche leggi e disposizioni sia europee che nazionali. Nonostante quindi ci sia un condiviso orientamento nello stimolare la disponibilità di tali nuovi trattamenti e il loro utilizzo, il raggiungimento di questi obiettivi è in pratica ostacolato dal fatto che il costo per questi nuovi trattamenti viene calcolato all'interno dei tetti della farmaceutica territoriale rendendo difficile il mantenimento degli stessi tetti qualora vi siano cluster familiari in un dato territorio con più soggetti che richiedono l'accesso a queste terapie particolarmente onerose.

Pur avendo i nuovi LEA affrontato in parte questo problema e dato indicazioni in senso migliorativo per i malati rari, molto rimane ancora indefinito e legato alla possibilità da parte delle Regioni di emanare direttive e protocolli che orientino le ASL di residenza nell'erogare i prodotti più adeguati per i particolari bisogni di alcuni malati rari, così come indicato dai piani terapeutici di presa in carico formulati dai centri di riferimento per malati rari. È aperto il dibattito nazionale rispetto alla corretta applicazione dei nuovi LEA in relazione ai bisogni particolari e specifici presentati in questo settore dai malati rari in modo da garantire l'equo accesso ai trattamenti necessari a tutti i pazienti italiani indipendentemente dalla loro residenza.

BIBLIOGRAFIA DI RIFERIMENTO

- Akinci B, Meral R, Arioglu Oral E, et al. Phenotypic and genetic characteristics of lipodystrophy: pathophysiology, metabolic abnormalities, and comorbidities. *Curr Diab Rep* 2018;18:143. <https://doi.org/10.1007/s11892-018-1099-9>.
- Araújo-Vilar D, Santini F. Diagnosis and treatment of lipodystrophy: a step by step approach. *J Endocrinol Invest* 2019;42:61-73. <https://doi.org/10.1007/s40618-018-0887-z>
- Brown RJ, Oral EA, Cochran E, et al. Long-term effectiveness and safety of metreleptin in the treatment of patients with generalized lipodystrophy. *Endocrine* 2018;60:479-89. <https://doi.org/10.1007/s12020-018-1589->
- Brown RJ, Araujo-Vilar D, Cheung PT et al. The diagnosis and management of lipodystrophy syndromes: a multi-society practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab* 2016;101:4500-11. <https://doi.org/10.1210/jc.2016-2466>
- Chiquette E, Oral EA, Garg A, et al. Estimating the prevalence of generalized and partial lipodystrophy: findings and challenges. *Diabetes Metab Syndr Obes* 2017;10:375-83. <https://doi.org/10.2147/DMSO.S130810>