



UNIVERSITÀ  
DEGLI STUDI  
DI PALERMO

# Rassegna Stampa

di Venerdì 4 marzo 2022



Primo piano

# Le innovazioni in Pediatria

## *Farmaci e trattamenti che cambiano il destino dei bambini*



**Giovanni Corsello**  
Professore Ordinario  
di Pediatria  
Università di Palermo

**L**a ricerca e l'innovazione tecnologica hanno contribuito a fornire nuove opportunità per il trattamento di patologie croniche e invalidanti in Pediatria. Alcuni farmaci, come i farmaci biologici e la terapia genica, sono in grado di cambiare la storia naturale e il destino a lungo termine di questi bambini e delle loro famiglie. La terapia genica è diventata una realtà nella gestione clinica di molte malattie monogeniche. Grazie ai test genetici di nuova generazione, la diagnosi delle malattie ereditarie si è fatta sempre più precisa sia per quanto riguarda i soggetti affetti che i portatori. Oggi sempre più spesso i test genetici non servono solo per confermare o per porre una diagnosi di malattia, ma consentono di selezionare quei pazienti da sottoporre a trattamenti innovativi. In questo modo, sta cambiando prospettiva anche la prevenzione delle malattie genetiche, passando da una prevenzione per non nascita, che conseguiva alla interruzione di gravidanze dopo una diagnosi di patologia priva di trattamento efficace o risolutivo, ad una prevenzione secon-

daria o terziaria, in grado di impedire in toto o in parte le manifestazioni cliniche della malattia attraverso una terapia mirata ed eziologica.

I progressi ottenuti nella manipolazione del DNA e le strategie di editing molecolare hanno aperto le porte al trattamento terapeutico di numerose patologie genetiche. I primi passi risalgono agli anni '80 e hanno avuto come campo di applicazione l'HGPRT e la sindrome di Lesch-Nyhan, la fenilalanina-idrossilasi, l'ADA e la SCID, la glucocerebrosidasi e la malattia di Gaucher, le catene beta dell'emoglobina umana. Per alcune malattie sono state impegnate molte risorse in vista della terapia genica: le immunodeficienze primitive, l'amaurosi congenita di Leber, l'emofilia di tipo B e l'adrenoleucodistrofia X-linked. L'adrenoleucodistrofia X-linked è stata la prima condizione trattata con successo grazie all'uso di un vettore lentivirale e la fibrosi cistica la prima trattata in passato con vettori non-virali quali i plasmidi di DNA complessati a carrier liposomici.

Le nuove strategie terapeutiche di editing molecolare prevedono l'uso di un sistema adottato direttamente dai batteri, il CRISPR/Cas9 (Clustered Regularly Interspaced Short Palindromic Repeats associated Cas 9 nuclease), che permette di sezionare e incollare porzioni di genoma sostituendo il gene alterato con quello corretto o riparato, minimizzando rispetto alle tecniche precedenti i rischi collegati con le applicazioni di metodiche di inge-



gneria genetica. I processi di editing molecolare del DNA non sono scevri da rischi a vari livelli. Uno di questi è la potenziale genotossicità, per mutazioni a livello dei locus di delezione/inserzione, sostituzioni di basi, riarrangiamenti cromosomici imprevedibili con conseguenze potenziali che variano dalla inattivazione di singoli geni alla disregolazione genica a più vasto raggio sino alla induzione di apoptosi. Un altro possibile rischio è correlato con le attività delle endonucleasi (responsabili di mutazioni off-target e/o di attivazione della risposta al danno del DNA) e la loro relativa immunogenicità. Altri rischi sono collegati con i vettori (acidi nucleici, nucleoproteine, nanoparticelle, vettori virali), per l'integrazione random del vettore donatore e della espressione della correlata nucleasi. Su questi campi i progressi degli ultimi anni hanno consentito una forte contrazione dei rischi ed un significativo incremento dei livelli di sicurezza. Sono stati messi a punto farmaci utilizzabili per il trattamento di alcune neoplasie, quali alcuni biologici e i CAR-T, che inducono una particolare forma di immunoterapia basata sulla modificazione *in vitro* dei linfociti T del paziente o di un eventuale donatore finalizzata a rendere queste cellule capaci di riconoscere ed eliminare selettivamente le cellule neoplastiche.

Nuovi approcci tecnologici hanno aperto opportunità di trattamento farmacologico per malattie genetiche come l'atrofia muscolare spinale (SMA), la fibrosi cistica o l'acondroplasia, che si caratterizzano per rilevanza epidemiologica e per la necessità di una identificazione e una presa in carico precoci e tempestive. Anche lo screening neonatale esteso, ormai una realtà diffusa nel territorio nazionale, consente di avviare, con maggiore precocità e tempestività, opportunità terapeutiche in più. Nuovi farmaci, come i cannabinoidi e altri in via di sperimentazione clinica, si sono rivelati utili per il trattamento e la gestione di patologie gravi come le epilessie farmacoresistenti.

Si è molto dibattuto in questi anni sulle questioni etiche correlate con gli interventi terapeutici di natura genica sulle cellule umane, in particolare per il paziente pediatrico e soprattutto in rapporto alle eventuali utilizzazioni in ambito di diagnosi preimpianto e di interventi sull'embrione. Il pediatra, in un contesto multidisciplinare, deve sempre valutare i possibili rischi oltre ai benefici di ogni terapia effettuata su un bambino. Se è vero che il progresso scientifico è garantito in primo luogo dalla libertà di pensiero dei ricercatori e che le norme di legge non possono circoscrivere a priori l'ambito della ricerca scientifica sulla base di motivazioni ideologiche o religiose, bisogna accettare che per legge siano garantite solo applicazioni sicure che rispettino i limiti imposti dai valori etici di riferimento nella società. La comunità scientifica deve vigilare anche al suo interno sulle modalità di applicazione delle scoperte scientifiche che attengono al destino non solo clinico ma anche biologico dell'uomo e prospettare terapie innovative in un contesto fatto non solo di efficacia ma anche di sicurezza. ■

## La svolta dei biologici in Reumatologia pediatrica

**I** farmaci biologici, meglio propriamente detti biotecnologici, sono una delle rivoluzioni terapeutiche degli ultimi anni. Nel campo delle malattie immunomediate hanno rappresentato una svolta fondamentale che ha permesso di migliorarne notevolmente la prognosi. L'utilizzo in Reumatologia pediatrica data da più di vent'anni ed è conseguente a un'importante attività di ricerca di base che ha permesso di identificare bersagli terapeutici quali le citochine proinfiammatorie. Fu infatti inizialmente la scoperta del TNF- $\alpha$  come molecola chiave nella patogenesi della sinovite reumatoide ad aprire il campo allo sviluppo di antagonisti di questa citochina. Gli anti-TNF sono poi rapidamente divenuti fondamentali nel trattamento dell'artrite reumatoide dell'adulto, e a seguire delle forme giovanili.

Nel 2000 il "New England Journal of Medicine" pubblicò il primo studio randomizzato e controllato sull'utilizzo di etanercept nell'artrite idiopatica (allora chiamata reumatoide) giovanile (AIG) poliarticolare. Questo portò poi all'approvazione del farmaco da parte delle autorità regolatorie, e fu seguito da studi analoghi effettuati con altri inibitori del TNF quali infliximab e adalimumab. Possiamo quindi attualmente disporre di un

ampio ventaglio terapeutico per le AIG refrattarie alle terapie di fondo quali methotrexate, non solo per le forme poliarticolari ma anche per le entesite-artriti e per le forme oligoarticolari con uveite.

La ricerca ha portato un enorme contributo anche per quanto riguarda il trattamento delle forme sistemiche. Infatti questa categoria di AIG appartiene più alle malattie autoinfiammatorie che a quelle autoimmuni, e le citochine coinvolte in queste forme sono rappresentate soprattutto da IL-1 e IL-6. L'utilizzo degli antagonisti di tali citochine si è dimostrato quindi più efficace rispetto agli anti-TNF. In Italia abbiamo a disposizione due inibitori di IL-1 autorizzati per AIG sistemica (anakinra, canakinumab), oltre a un inibitore di IL-6 utilizzato sia per le forme sistemiche che poliarticolari (tocilizumab). Questi farmaci, finora poco conosciuti dal grande pubblico in quanto il loro utilizzo era limitato a patologie rare, sono venuti recentemente alla ribalta in quanto utilizzati anche per alcune forme di Covid-19.

Oltre all'antagonismo delle citochine, anche altri tipi di meccanismi farmacologici sono risultati utili per il trattamento delle patologie reumatologiche. Ad esempio, la costimolazione dei linfociti T necessita di un secondo segnale, e il bloccante tale costimolazione (abatacept) si è dimostrato efficace ▶



**Rolando Cimaz**  
 Dipartimento di Scienze  
 Cliniche e di Comunità  
 Università degli Studi  
 di Milano  
 UOC Reumatologia  
 pediatrica  
 ASST G. Pini-CTO, Milano



Pediatria numero 1-2 - gennaio-febbraio 2022



**Farmaci biologici**

<b>Adalimumab</b>	40 mg (≥30 kg) - 20 mg (<30 kg) ogni 2 settimane in bambini sopra i 2 anni	sc	Inibizione TNF-alfa	AIG poliarticolare ERA
<b>Etanercept</b>	0,4 mg/kg (fino ad un massimo di 25 mg a dose) due volte alla settimana oppure 0,8 mg/kg/settimana (fino ad un massimo di 50 mg a dose), in bambini sopra i 2 anni	sc	Inibizione TNF-alfa	AIG oligoarticolare estesa o poliarticolare
<b>Golimumab</b>	30 mg/m <sup>2</sup> (fino a una dose massima di 40 mg) una volta al mese in bambini sopra i 2 anni	sc	Inibizione TNF-alfa	AIG poliarticolare
<b>Anakinra</b>	2 mg/kg/die fino a 100 mg/dose in bambini di età 8 mesi o superiore con un peso corporeo di almeno 10 kg	sc	Inibizione IL-1	AIG sistemica
<b>Canakinumab</b>	2-4 mg/kg/4 settimane fino a 300 mg in bambini dai 2 anni di età	sc	Inibizione IL-1	AIG sistemica
<b>Tocilizumab</b>	8 mg/kg/2 settimane (12 mg/kg se peso <30 kg) in bambini dai 2 anni	ev	Inibizione IL-6	AIG oligoarticolare estesa o poliarticolare AIG sistemica
<b>Abatacept</b>	10 mg/kg/mese in bambini dai 6 anni	ev	CTL4-Ig	AIG poliarticolare

per le AIG poliarticolari in uno studio randomizzato e controllato. Infine, utilizzando come bersaglio molecole di superficie sui linfociti B sono stati ideati farmaci anti-CD20 tra cui rituximab, utilizzato per le forme poliarticolari con fattore reumatoide ma soprattutto per il lupus eritematoso sistemico (LES), patologia autoimmune sistemica per eccellenza. Altri farmaci (p. es. denosumab per osteoporosi, belimumab per LES) sono ancora in fase di sperimentazione in età pediatrica, e altre patologie rare (p. es. dermatomiosite, vasculiti) sono state trattate off label con biologici con ottimi risultati.

La scelta del farmaco dipende dalla patologia (AIG, LES), dalla situazione clinica specifica (per es. forme poliarticolari o sistemiche, forme con o senza uveite), dalla via di somministrazione (s.c. o e.v.), ma anche dall'esperienza del clinico in quanto in alcune situazioni le scelte sono equivalenti. L'utilizzo dei biologici è diventato fondamentale per il reumatologo pediatra nella sua pratica clinica quotidiana, e molti anni di esperienza ci hanno potuto rassicurare sulla loro tollerabilità a breve e medio termine. Certamente si tratta di immunosoppressori e il rischio proinfettivo esiste, ma non

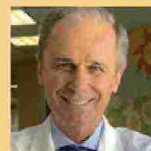
in maniera marcatamente superiore a quello di altri farmaci antireumatici. Il loro uso va comunque riservato ai casi non responsivi alle usuali terapie di fondo, e va monitorato sia prima che durante il periodo di trattamento. Importante, soprattutto per gli anti-TNF, escludere una tubercolosi latente; inoltre si raccomanda l'esecuzione di esami ematochimici di controllo periodico (emocromo, indici di flogosi, e funzionalità epatica ogni 3 mesi). Tuttavia ancora alcune domande restano aperte; sono stati infatti sollevati dubbi su eventuali rischi di oncogenicità a lungo termine. In realtà si è visto che la malattia infiammatoria di base pone di per sé un rischio maggiore rispetto alla popolazione controllo; sembra quindi che l'utilizzo di un biologico non aumenti tale rischio.

Le patologie reumatologiche sono per lo più ad eziologia ignota; fino a quando non se ne scopriranno le cause le terapie non potranno essere definitive. Tuttavia l'identificazione di bersagli terapeutici sempre più mirati ha portato enormi vantaggi, e grazie allo sviluppo dei farmaci biotecnologici attualmente non vediamo praticamente più pazienti giovani in sedia a rotelle per patologie articolari croniche. ■


*Il Prof. Rolando Cimaz aveva accettato con grande entusiasmo di scrivere questo articolo. Ci aveva chiesto di poter visionare le bozze prima della pubblicazione, ma non è stato possibile perché un infarto l'ha portato via, improvvisamente, a soli 60 anni. Lascia un vuoto immenso.*

**In memoria di Rolando Cimaz**

La Reumatologia pediatrica italiana piange la perdita del Prof. Rolando Cimaz, scomparso improvvisamente lo scorso 29 gennaio. Rolando era un reumatologo pediatra di straordinario talento e lunga esperienza e godeva di grande stima tra i colleghi, sia in Italia che in ambito internazionale. Dopo la laurea presso l'Università degli Studi di Milano, nel 1987, aveva acquisito le specializzazioni in Pediatria e Reumatologia. Trascorsa una fellowship a Dallas, in Texas, aveva successivamente lavorato a Lione e a Firenze e si era recentemente trasferito a Milano, dove rivestiva la carica di Direttore della Reumatologia Pediatrica dell'Istituto Gaetano Pini e di Professore Ordinario di Reumatologia presso l'Università degli Studi di Milano. A partire dal 1999 ha ricoperto ruoli importanti in società scientifiche nazionali e internazionali: è stato dapprima Tesoriere e successivamente Research Chair della Società Europea di Reumatologia Pediatrica (PReS); il 1 gennaio 2022 aveva iniziato il suo mandato di Presidente della neonata Società Italiana di Reumatologia Pediatrica, dopo essere stato Segretario del Gruppo di Studio di Reumatologia della Società Italiana di Pediatria. Nel corso della sua carriera, Rolando ha coordinato importanti studi collaborativi multinazionali, ha pubblicato una miriade di articoli scientifici e ha partecipato come relatore a moltissimi congressi, in Italia e all'estero. I suoi principali interessi di ricerca sono stati rappresentati dall'osteoporosi, dal lupus neonatale, dalla sindrome da antifosfolipidi e dalle vasculiti sistemiche, in particolare la malattia di Kawasaki. È stato coordinatore italiano del network mondiale Brainworks per le vasculiti del sistema nervoso centrale e responsabile italiano nel network mondiale International Kawasaki Disease Genetic Consortium. Accanto all'attività scientifica e formativa, Rolando ha sempre manifestato profonda dedizione alla professione medica, ai suoi pazienti e alle loro famiglie. A testimonianza della considerazione che aveva presso i colleghi, della sua autorevolezza clinica e scientifica e dei solidi rapporti di amicizia che aveva stabilito, la notizia della sua scomparsa ha suscitato grande emozione ed è stata seguita da un diluvio di messaggi da tutto il mondo che hanno espresso rimpianto e tristezza per la perdita di un collega così autorevole e apprezzato. Sotto l'aspetto personale, conoscevo Rolando da più di 30 anni e ho condiviso con lui iniziative, progetti, idee e, soprattutto, tanti bei momenti di amicizia e convivialità. Mancherà moltissimo a tutti noi, ma la traccia che ha lasciato nella Reumatologia pediatrica rimarrà indelebile.



**Angelo Ravelli**  
 Direttore Scientifico dell'IRCCS Istituto Giannina Gaslini e Presidente della PReS



- ▼ Marelli L, et al. Long term experience in patients with jia-associated uveitis in a large referral center. *Front Pediatr* 2021;9:682327.
- ▼ Marino A, et al. Patients with juvenile idiopathic arthritis on TNF inhibitors exposed to COVID-19 family members. *Semin Arthritis Rheum* 2020;50:1214-5.
- ▼ Ferrara G, et al. Anakinra for treatment-resistant Kawasaki Disease: evidence from a literature review. *Paediatr Drugs* 2020;22:645-52.
- ▼ Marino A, et al. Pharmacotherapy for juvenile spondyloarthritis: an overview of the available therapies. *Expert Opin Pharmacother* 2020;21:2161-21.
- ▼ Mejri M, et al. Interleukin-1 blockade in systemic juvenile idiopathic arthritis. *Paediatr Drugs* 2020;22:251-62.
- ▼ Cimaz R, et al. Current and emerging biologics for the treatment of juvenile idiopathic arthritis. *Expert Opin Biol Ther* 2020;20:725-40.
- ▼ Marino A, et al. Risks associated with use of TNF inhibitors in children with rheumatic diseases. *Expert Rev Clin Immunol* 2019;15:189-98.



## Un'Italia che aiuta

### La CRI per la fragilità

Visite specialistiche, farmacia solidale, sostegno alimentare, supporto psicologico: è il progetto Officine della Salute della Croce Rossa Italiana per rispondere al crescente bisogno di sostegno socio-sanitario delle fasce più fragili della popolazione. In 15 città italiane, distribuite in 10 regioni (Veneto, Liguria, Toscana, Abruzzo, Molise, Lazio, Campania, Puglia, Calabria e Sicilia), le Officine della Salute propongono, con servizi gratuiti, un approccio integrato alla fragilità che consideri la persona a 360°, accompagnandola sia da un punto di vista sanitario che sociale.

# Pediatria padovana, Pediatria italiana

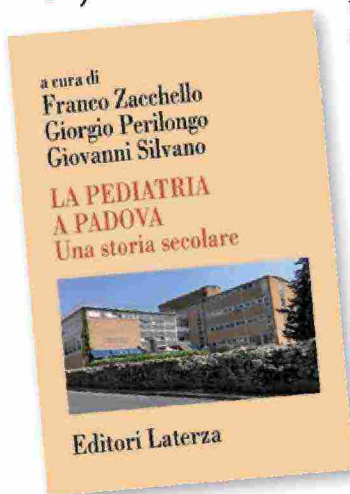
“La Pediatria a Padova, una storia secolare” è un libro a cura di Franco Zacchello, Giorgio Perilongo e Giovanni Silvano, edito per i tipi di Laterza in occasione dell’VIII centenario della fondazione dell’ateneo patavino (1222-2022).

Un volume corposo, intenso, prezioso, che ripercorre la storia della Pediatria dalle sue origini, all’inizio dell’evo moderno, alla sua piena affermazione come disciplina medica e scientifica nel corso del XIX e soprattutto del XX secolo. Nella prima parte del libro si affrontano i temi storici che hanno lentamente proiettato una attenzione scientifica e clinica sul bambino, troppo a lungo considerato esclusivamente oggetto di carità e di filantropia. Nella seconda parte si analizzano in dettaglio gli eventi che hanno condotto la Scuola di Pediatria di Padova ad acquisire un ruolo importante nel panorama della pediatria nazionale. Un percorso di eccellenza che ha avuto nella

A cura di  
Franco Zacchello,  
Giorgio Perilongo,  
Giovanni Silvano

**La Pediatria  
a Padova  
Una storia  
secolare**

Laterza, 2022



guida di Franco Zacchello, Maestro di Pediatria, un fulcro di energie positive e di visioni lungimiranti che ha contagiato colleghi ed allievi e consolidato tanti risultati anche a distanza.

Attraverso la lente di ingrandimento dell’esperienza padovana e veneta, il libro dà un’idea molto precisa di quanto sia stato

lungo e travagliato il percorso che la Pediatria attuale ha seguito per diventare una realtà specialistica variegata e distribuita tra ospedali, università e territorio. In linea con una tradizione di avanguardia, che aveva portato a Padova la prima cattedra di Pediatria in Italia intorno a Dante Cervesato nel 1882, nel volume (ricco di dati e di riferimenti normativi e bibliografici) si ricostruisce la crescita e lo sviluppo dell’intera area pediatrica, medica e chirurgica, generale e plurispecialistica (dalla oncologia alla neonatologia, dalla cardiologia e cardiocirurgia pediatrica

alla nefrologia e urologia pediatrica e a tante altre discipline). Intorno al Dipartimento di Pediatria, poi Ospedale del Bambino e oggi Dipartimento della salute della donna e del bambino, si sono concentrate prospettive di ricerca, di formazione e di assistenza di primordine nel panorama nazionale ed europeo, descritte con dovizia di eventi e di riferimenti. Vengono anche raccontate e sottoposte ad analisi le nuove proiezioni assistenziali che nel tempo sono state lanciate per prima dalla Pediatria di Padova, dalla cultura dell’emergenza e urgenza alle malattie rare, dalla gestione del dolore e delle cure di supporto e palliative alle reti specialistiche nazionali e sovranazionali, solo per citarne alcune. Uno spazio rilevante viene dato nel volume alle attività formative e di ricerca e in particolare della Scuola di Specializzazione in Pediatria di Padova (coordinata dal professor Zacchello e da Liviana Da Dalt) nella definizione dei nuovi profili didattici e formativi delle scuole di specializzazione in Pediatria nel nostro Paese.

Un libro utile per chi, attraverso la realtà pediatrica padovana, vuole conoscere anche la storia e la cronaca della Pediatria italiana, i suoi processi di crescita e di sviluppo negli anni, le prospettive future per coloro che avranno il compito e la responsabilità di continuare a tutelare e promuovere la salute e i diritti del bambino in Italia (Giovanni Corsello, *Università di Palermo*).

## I bambini al centro della politica

La raccolta degli interventi in aula di Paolo Siani, Paolo Lattanzio e Debora Serracchiani e della “Mozione infanzia” approvata alla Camera con i 54 punti analitici e i 23 impegni per il Governo.

“Tutto il nostro lavoro di questi ultimi due anni – spiegano i curatori – è scaturito dalla necessità di provare a colmare la fragilità del nostro sistema di welfare, che la pandemia ha messo ulteriormente in evidenza, e il conseguente impoverimento economico e educativo dei ragazzi e delle ragazze”.

Debora Serracchiani, Paolo Lattanzio, Paolo Siani

**L’infanzia al centro della politica**

**Mozione Infanzia approvata dalla Camera dei deputati**

Edizioni Iod, 2021

