

IV FANCONI FAMILY DAY

IL CONTRIBUTO DEGLI ESPERTI

La conferenza, svoltasi a Roma il 9 e 10 settembre 2017, ha ricevuto il patrocinio della Regione Lazio e del Comune di Roma ha visto la partecipazione di medici e primari dei principali centri trapianto e tumori d'Italia. Tra questi, Francesca Rossi dell'Università degli studi della Campania Luigi Vanvitelli, Elena Nicchia dell'Università di Trieste, Daria Pagliara dell'Ospedale pediatrico Bambin Gesù di Roma, Maria Chiara Lucchetti dell'Ospedale pediatrico Bambin Gesù di Roma, Cristofaro De Stefano dell'Ospedale San Giuseppe Moscati di Avellino, Mohamad Maghnie dell'Istituto Giannina Gaslini di Genova, Maria Grazia Maglione dell'Istituto Nazionale dei Tumori Pascale di Napoli, Carlo Dufour dell'Istituto Giannina Gaslini di Genova e Roberto Malinconico dell'Ordine degli Psicologi della Regione Campania.

***Sui canali social dell'Airfa sono disponibili i file multimediali degli interventi dei clinici**

- Elena Nicchia, Università di Trieste: "Introduzione all'Anemia di Fanconi" Clicca qui (https://www.youtube.com/watch?v=DIHR43EhB9o&list=PLEE6_VnJIJctqUIMALUwPGfjVnowixFk-&index=1) inserire link
- Daria Pagliara, Ospedale Bambin Gesù di Roma: "Ruolo del TCSE nell'Anemia di Fanconi" Clicca qui (https://www.youtube.com/watch?v=bVUGPYNZG-E&list=PLEE6_VnJIJctqUIMALUwPGfjVnowixFk-&index=2) inserire link
- Maria Chiara Lucchetti, Ospedale Bambin Gesù di Roma: "HPV e Anemia di Fanconi e Prevenzione e sorveglianza dei tumori ginecologici nelle donne affette da AF" Clicca qui (https://www.youtube.com/watch?v=sUvb43A41_o&index=3&list=PLEE6_VnJIJctqUIMALUwPGfjVnowixFk-) inserire link
- Cristofaro De Stefano, Ospedale San Giuseppe Moscati di Avellino: "La fertilità nell'Anemia di Fanconi: problematiche e preservazione" Clicca qui (https://www.youtube.com/watch?v=0WkxbfmAafA&index=10&list=PLEE6_VnJIJctqUIMALUwPGfjVnowixFk-) inserire link
- Mohamad Maghnie, Istituto Giannina Gaslini di Genova: "La malattia vista dall'endocrinologo e l'aspetto andorologico" Clicca qui (https://www.youtube.com/watch?v=0B72sup4Rkw&list=PLEE6_VnJIJctqUIMALUwPGfjVnowixFk-&index=9) inserire link
- Maria Grazia Maglione, Istituto Nazionale dei Tumori Pascale di Napoli: "Prevenzione del Cavo orale nei pazienti affetti da Anemia di Fanconi" Clicca qui (https://www.youtube.com/watch?v=XmiA6cz8u7I&list=PLEE6_VnJIJctqUIMALUwPGfjVnowixFk-&index=6) inserire link
- Carlo Dufour, Istituto Giannina Gaslini di Genova: "Nuove frontiere terapeutiche nell'AF" Clicca qui (https://www.youtube.com/watch?v=WqTA3bQJtig&index=8&list=PLEE6_VnJIJctqUIMALUwPGfjVnowixFk-) inserire link

REPORT DEGLI INTERVENTI

- L'Anemia di Fanconi (AF), così come descritto dalla dottoressa **Elena Nicchia dell'Università di Trieste*** nel suo intervento al IV Fanconi Family Day, è una malattia genetica rara, descritta per la prima volta intorno al 1926 dal pediatra svizzero Guido Fanconi. La AF è caratterizzata da un'elevata eterogeneità genetica. Ad oggi infatti sono stati identificati 22 geni coinvolti nello sviluppo della patologia. La trasmissione ereditaria è di tipo autosomico recessivo per ogni forma ad eccezione di quella legata al gene FANCB. Infatti affinché si abbia lo sviluppo della patologia è necessario che un individuo riceva da entrambi i genitori una mutazione a carico di uno dei geni FA. Il gene FANCB è invece localizzato sul cromosoma X, di origine materna e presente in singola copia nelle cellule maschili. Di conseguenza nei maschi la forma legata al gene FANCB risulta essere più frequente, in quanto è sufficiente un'unica mutazione causativa. I 22 geni Fanconi codificano per un pathway proteico ben caratterizzato, il cui ruolo consiste nella riparazione di eventuali danni al DNA. Da un punto di vista clinico molteplici possono essere i sintomi della patologia, quali riduzione delle componenti cellulari del sangue, anomalie scheletriche, in particolare a carico del radio e del pollice, danni al sistema urogenitale, microcefalia. Inoltre i pazienti affetti da AF presentano un elevato rischio di sviluppare tumori solidi ed ematologici. Infine le cellule Fanconi mostrano instabilità cromosomica e ipersensibilità agli agenti alchilanti, come il diepossibutano (DEB) e la mitomicina C, che determinano la formazione di strutture cromosomiche aberranti.
- A causa di queste caratteristiche, l'iter diagnostico tradizionale richiedeva la messa a punto di test di laboratorio specifici e dispendiosi per la ricerca del gene coinvolto nella patologia. Grazie all'avvento delle così dette "tecniche di sequenziamento di nuova generazione", il gruppo della Prof.ssa Savoia (Università di Trieste, IRCCS Burlo Garofolo, Trieste), di cui la Dott.ssa Nicchia fa parte, è riuscito ad implementare un nuovo processo diagnostico, basato sul sistema Ion Torrent, con il quale è possibile analizzare contemporaneamente 16 dei 22 geni Fanconi. In questo modo è ora possibile non solo eseguire un'analisi più rapida ma anche più completa, in quanto rivolta a quasi tutti i geni Fanconi. Attualmente tale iter è dispensato dal Sistema Sanitario Nazionale, e ciò è stato possibile anche grazie all'importante contributo dell'AIRFA, associazione che tra le prime ha finanziato il progetto di ricerca finalizzato alla validazione di tale nuova metodica.
- Nella seconda parte della sua presentazione, la dottoressa Nicchia ha descritto brevemente un nuovo progetto di ricerca, seguito nel laboratorio della Prof.ssa Savoia, il cui scopo è lo studio del ruolo della proteina FANCA nei processi mitocondriali. Attraverso l'analisi della proteina

FANCA mutata, è stato infatti possibile appurare che proteine con mutazioni poco deleterie permangono all'interno delle cellule dei pazienti affetti e che, in base al tipo di mutazione coinvolta nello sviluppo della malattia, i mitocondri risultano, all'analisi con microscopia elettronica, più o meno danneggiati. Riuscire ad aumentare la coorte di individui Fanconi con mutazioni nel gene FANCA analizzati, consentirebbe di chiarire ulteriormente la funzione citoplasmatica della proteina e di determinare un'eventuale correlazione genotipo-fenotipo anche per la AF, di fondamentale importanza per la formulazione di una corretta presa in carico dei pazienti.

**Si ringrazia per il contributo offerto la dottoressa Elena Nicchia (Università di Trieste)*

- Il trapianto di cellule staminali emopoietiche nell'Anemia di Fanconi, come sottolineato dalla dottoressa **Daria Pagliara dell'Ospedale pediatrico Bambin Gesù di Roma**, è la sostituzione di un organo deputato a produrre le cellule del sangue e produrre e coordinare il sistema immunitario. Quest'organo, patologico in Anemia di Fanconi, va sostituito con un organo sano e il metodo utilizzato si chiama "regime di condizionamento" che indica un insieme di chemio e radioterapie in grado di radicare il midollo osseo dalle ossa del paziente, facendo spazio alle cellule staminali emopoietiche del donatore sano. Il regime di condizionamento è fondamentale nel trattamento delle affezioni ematologiche di soggetti con Anemia di Fanconi.

I primi casi risalgono agli anni '80, quando però la percentuale di interventi era gravata dall'alto tasso di insuccessi, dovuti al fatto che non era nota la particolare sensibilità delle cellule dei pazienti affetti da Anemia di Fanconi alla chemioterapia che sviluppa molte più tossicità rispetto al paziente sano.

Dagli anni '80 ad oggi, inoltre, sono stati fatti progressi enormi nell'identificazione dei donatori compatibili, sempre più precisa ed efficace, soprattutto da banca. Questa condizione è necessaria nel 75% dei casi (solo il 25% dei pazienti, in generale, ha la fortuna di trovare un donatore familiare). Inoltre, il farmaco fludarabina ha cambiato l'outcome della condizione iniziale: è considerato nel regime di condizionamento dei pazienti Fanconi, è efficace da spazzare il midollo osseo del paziente ed è molto tollerato anche dai pazienti con Anemia di Fanconi. Il tasso di successo del trapianto è dell'86% per pazienti trattati con fludarabina rispetto al 59% trattato con farmaci non contenenti fludarabina.

Tra il 1972 e il 2009, l'outcome del trapianto di cellule staminali emopoietiche vedeva sopravvivenza 40% a 20 anni; negli ultimi anni questa percentuale sale all'80%. Da uno studio dell'Università del Minnesota che ha analizzato i risultati del trapianto da donatori alternativi

su 130 pazienti si evince come questi elementi agevolino il successo dell'intervento: più infezioni opportunistiche; un grande numero di trasfusioni; la giovane età.

In assenza di donatore familiare o da banca compatibile, si devono considerare opzioni alternative di trapianto. Tra queste, il trapianto da donatore aploidentico (o parzialmente compatibile) cioè effettuato da donatore non compatibile al 100% ma per la metà: i genitori. Quasi tutti i bambini hanno almeno un donatore aploidentico in famiglia. Dal 2000 in poi, gli studi che hanno pubblicato risultati sui donatori aploidentici sono tanti ma il numero dei pazienti è sempre inferiore a 10. Nello studio pubblicato dal Professor Franco Locatelli dell'ospedale Bambin Gesù di Roma, il tasso di successo, su 12 pazienti, è dell'83% a 5 anni dal trapianto. L'età media alla diagnosi è di circa 6,5 anni; l'età media al trapianto è di circa 8,5 anni. In questa piattaforma non si rende necessaria la terapia immunosoppressiva post trapianto perché la profilassi del rigetto e della malattia del trapianto contro l'ospite è basata sulla manipolazione delle cellule staminali del donatore. Il bambino, cioè, dopo donazione da madre o padre non dovrà assumere farmaci immunosoppressori. Il nuovo sistema immunitario, però, si ricostituisce più lentamente e il paziente per i primi 100 giorni post trapianto è più a rischio di sviluppare complicanze infettive. Ma, grazie alla ricerca, si è sperimentata la manipolazione delle cellule staminali emopoietiche. Con questa nuova piattaforma, su 17 pazienti Fanconi trapiantati ad un'età media di 6,5 anni, il sistema immunitario si ricostituisce in maniera apprezzabile dopo 10 giorni dall'intervento (a differenza dei 100 giorni precedenti). In questo caso, però, la complicanza è la malattia del trapianto contro l'ospite: questa condizione, se di grado severo, è piuttosto grave ma è accorsa nello 0% dei casi. Sopravvivenza: 100%; morte: 0%. In dati sono in linea con gli studi effettuati nel resto del mondo.

- Dal punto di vista ginecologico, come ha spiegato al IV Fanconi Family Day la dottoressa **Maria Chiara Lucchetti dell'Ospedale Bambin Gesù di Roma**, i problemi legati all'Anemia di Fanconi sono simili a quelli di altre malattie croniche: difficoltà di crescita; IMC troppo basso; pubertà ritardata; trattamenti errati o sconosciuti; effetti sulle neoplasie ginecologiche; fertilità ridotta; menopausa precoce; insufficienze ovariche premature; attenzione elevata rispetto alla possibilità di trasmissione di malattie sessuali; facilità di neoplasie cervicali e vulvari; anomalie genitourinarie; menarca tardivo; anomalie mestruali; infertilità; gravidanze a rischio; tumori più frequenti; condizionamento pre trapianto; trapianto di cellule staminali.

L'alta incidenza di carcinomi a cellule squamose della cervice, della vagina, della vulva e dell'ano sono un dato di fatto. Rispetto alla popolazione normale, si contraggono in età molto giovane (e non in post menopausa

come nei pazienti sani) specialmente per quanto riguarda il carcinoma vulvare. Il rischio è maggiore dopo il trapianto e dopo eventuali complicanze del trapianto. Il responsabile del 70% dei tumori della cervice uterina è l'HPV (Papilloma Virus) che si contrae prevalentemente per via sessuale, ma non necessariamente nel corso di un rapporto sessuale completo: il Papilloma Virus passa attraverso le mucose, ma non solo quelle ano-genitali. L'infezione, in età giovanile (15-23), è molto diffusa. Ma la maggior parte dei virus (il 90% dei casi) viene combattuta autonomamente dall'organismo e debellata grazie alle capacità di difesa del sistema immunitario. Nel caso di infezione persistente dell'HPV c'è il rischio di contrarre il cancro al collo dell'utero in età adulta (1% dei casi). Una condizione di immunocompetenza o immunodepressione, tipica degli anni in cui si va incontro al trapianto, può facilitare che il virus si riattivi. In queste pazienti, la tendenza a sviluppare il carcinoma vulvare o cervicale anticipa di molti anni quella della popolazione sana:

- Il cancro cervicale ha il suo picco di incidenza a 25 anni in pazienti Fanconi, a 47 in pazienti sani*;
- Il cancro vulvare ha il suo picco di incidenza a 27 anni in pazienti Fanconi, a 72 in pazienti sani.

*In presenza di cancro cervicale prima dei 30 anni, i ginecologi dovrebbero consigliare uno Screening per l'Anemia di Fanconi.

Non esiste una cura per l'HPV ma si possono curare le lesioni precoci. Esiste, infatti, l'HPV Test che identifica la presenza di infezioni da HPV mentre il pap-test identifica le lesioni pre-tumorali. Occorre una ispezione genitale esterna nei pazienti FA a partire dai 13 anni; un pap test e una ispezione accurata di cervice, vagina e vulva ogni anno; una ispezione ginecologica nei pazienti FA a partire dai 18 anni se sessualmente inattive. In caso di riscontro di lesioni precancerose, occorrono: colposcopia; biopsia; tipizzazione HPV; trattamento chirurgico della displasia se moderata o grave. Il farmaco più utilizzato è l'Aldara, crema topica 5%. Si al vaccino contro l'HPV perché protegge dai sottotipi virali: le linee guida prevedono che tutte le pazienti con FA dovrebbero essere incoraggiate ad eseguire tutte le vaccinazioni contro il Papilloma Virus che si effettua con le proteine denaturate del virus, quindi con una possibilità di contrarre l'HPV pari allo 0%.

Anche i casi di carcinoma mammario sono più frequenti: il gene BRCA2 che induce la popolazione a verificare la presenza di carcinoma mammario, altro non è che il FANCD1, uno dei geni implicati nell'Anemia di Fanconi. La mammografia è consigliata dai 25 anni.

Infine, da uno studio dell'NIH Inglese, si evince che, rispetto alla popolazione con insufficienza midollare, le pazienti con Anemia di Fanconi presentavano: più frequenti anomalie al Pap-test; più necessità di colposcopie; più casi di carcinoma in situ (CIN); più casi di carcinoma

vulvare; più elevata mortalità e a un'età inferiore. E' necessaria, quindi, una diagnosi precoce.

- Le malattie endocrine in pazienti con Anemia di Fanconi, come evidenziato dall'endocrinologo pediatra **dell'istituto Giannina Gaslini di Genova, il dottor Mohamad Maghnie**, sono legate a una bassa statura intrinseca, condizione che si associa già di per sé all'FA. Secondo il registro americano dell'Anemia di Fanconi, il 62% dei pazienti presenta una bassa statura severa all'età di 7anni e il 53% è gravemente sottopeso. Una diagnosi precoce permetterebbe ai pazienti di perdere potenziale accrescitivo: su 46 pazienti seguiti al Gaslini, tutti nascono normali alla nascita ma nei primi 12 mesi presentano un ritardo della crescita che sarà progressivo; un sub gruppo di pazienti Fanconi presenta difetti ipofisari e malformazioni congenite della regione ipotalamo-ipofisari. Si presentano, quindi, con immaturità, bozze frontali prominenti, un ritardo della dentizione, un micropene, criptorpidismo. Inoltre, secondo un altro studio presentato al IV Fanconi Family Day dal dottor Maghnie, 5 bambini che hanno una diagnosi di Anemia di Fanconi presentano una statura alla nascita di -2 deviazioni standard ma alla diagnosi di difetto dell'ormone della crescita si arriva anche a -6 deviazioni standard. Questo è un ritardo diagnostico: una statura di -6 deviazioni standard è pesantemente invalidante rispetto a una di -2 deviazioni standard.

Nei bambini Fanconi si possono individuare anomalie di sviluppo:

- L'adenoipofisi, che produce gli ormoni della crescita, quelli che fanno funzionare tiroide e gonadi, è molto piccola;
- Il peduncolo ipofisario è assente;
- Anomalia nella neuroipofisi.

Nei bambini con Anemia di Fanconi:

- Il 60% presenta un ipotiroidismo;
- Il 26% presenta un ipogonadismo;
- Può essere presente una sofferenza a carico della mineralizzazione scheletrica.

Il valore di IGF-1, un fattore prodotto quando l'ormone della crescita si lega a un recettore specifico a livello del fegato, che determina l'allungamento dell'osso, deve essere costantemente monitorato nel bambino con Anemia di Fanconi o che è in terapia con ormone della crescita. La terapia in Anemia di Fanconi deve sempre essere personalizzata, d'accordo con il paziente se possibile e categoricamente con i genitori, ma i valori di IGF-1 in corso di terapia non devono superare 1 deviazione standard.

Il bambino trapiantato può già aver perso un certo potenziale accrescitivo ma la diagnosi delle endocrinopatie post trapianto, ad oggi, è eccessivamente tardiva, va effettuata categoricamente entro i 24 mesi. Il

potenziale accrescitivo, infatti, ha una riduzione progressiva molto grave negli anni del post trapianto.

I problemi andrologici nei pazienti con Anemia di Fanconi, come ha evidenziato il dottor Maghnie, sono rappresentati da: criptorchidismo, ipospadia, micropene, ipogonadismo. Nel neonato è presente una fase prepuberale ed è possibile fare una diagnosi sia in questa fase che durante la pubertà.

Durante la pubertà, il difetto di sviluppo di testicoli è evidente. Ci sono degli ipogonadismi che recuperano in età adulta ma non si sa ancora se un intervento in fase precoce possa determinare una storia naturale diversa.

Il bambino con criptorchidismo va operato nel primo anno di vita. Esistono diverse terapie che permettono al pene di svilupparsi ma è sempre molto importante il follow-up della crescita del testicolo durante la pubertà del maschio (9-14 anni). Nei soggetti con fase puberale, occorre indurre la pubertà o permettere alla pubertà di continuare per far sì che il soggetto possa avere una normale attività sessuale, mantenendo adeguati i livelli di testosterone che incidono non solo sull'attività sessuale ma anche su qualità di vita; benessere; mantenimento della massa muscolare. Gli obiettivi della terapia per ipogonadismo sono: promuovere la crescita di pene e testicoli e la virilizzazione; favorire lo spurt puberale. Nei primi 6 mesi, con una terapia con testosterone, è possibile normalizzare le dimensioni del pene ma non del volume dei testicoli. Nei pazienti Fanconi, individuando se il difetto è all'ipofisi o al testicolo, è possibile differenziare le terapie.

Negli adulti Fanconi, l'ipogonadismo è molto frequente; l'ipogenitalismo (testicoli e pene di piccole dimensioni) riguarda i 2/3 dei pazienti. Se l'ipogonadismo è ipogonadotropo (danno ipotalamo - ipofisi), la prognosi è migliore perché è possibile anche avere dei figli attraverso specifiche terapie di stimolazione del testicolo. Se l'ipogonadismo è ipergonadotropo (danno testicolare) la fertilità può essere anche definitivamente compromessa. Nel maschio, è bene ricordare che la raccolta del liquido seminale non può avvenire prima dei 16 anni. Avviene la crioconservazione del tessuto testicolare, come per le donne avviene quella dell'utero, ma per il momento i dati sulla natalità grazie a crioconservazione in età prepuberale sono nulli.

In conclusione, è necessario effettuare diagnosi entro il primo anno di vita; ipogonadismo, scarsa crescita e ipertiroidismo necessitano di un team multidisciplinare; la diagnosi eziologica e l'importanza della risonanza permette una stratificazione dei soggetti; in età evolutiva è necessario un controllo semestrale; è indispensabile, per migliorare la loro speranza di vita, avere un registro, dati solidi sulle patologie dei ragazzi e sulle problematiche che presentano nel corso della vita.

- L'incidenza del tumore testa-collo nei pazienti affetti da Anemia di Fanconi, come descritto dalla dottoressa **Maria Grazia Maglione dell'Istituto Nazionale dei Tumori Pascale di Napoli**, è più precoce rispetto alla popolazione generale, anche ai 20-30 anni di età, con una prevalenza nel sesso femminile e a livello della lingua. Il rischio di tumore aumenta con l'età e dopo il trapianto di midollo. E' controverso l'utilizzo di radioterapia per il trattamento, quindi la scelta si concentra prevalentemente sul trattamento chirurgico. Attualmente, alla diagnosi, quasi il 60% dei tumori è localmente avanzato.

L'obiettivo degli specialisti è spingere verso la prevenzione. La prevenzione deve agire su fattori causali (fumo, alcool, igiene orale), secondari (diagnosi precoce nei gruppi a rischio oncogeno) e terziari (follow-up dei pazienti che non hanno modificato i fattori primari). Nel primo step, la prevenzione deve eseguirla il dentista, il medico di Medicina generale o il pediatra; nel secondo step lo specialista di chirurgia maxillo-facciale. L'esame clinico deve valutare le alterazioni della mucosa, dei tessuti, delle linfoadenopatie associate, le lesioni o le condizioni potenzialmente cancerose come:

- la displasia (lieve, moderata o grave) caratterizzata da un disordine dell'architettura delle cellule degli strati epiteliali;
- la discheratosi con la presenza di cheratina entro le linee superficiali cellulari;
- il carcinoma in situ con una lesione neoplastica vera e propria ma confinata nello strato basale.

Le precancerosi possono essere:

1 - Facoltative (con bassa possibilità di trasformarsi):

- Leucoplachia (placca di colorito bianco che non si asporta meccanicamente);
- Lichenplanus orale (ha come sede principale la mucosa della guance, della lingua, del palato, delle gengive. Ha un aspetto 'acciottolato', bolloso, erosivo o atrofico. La possibilità di generazione è del 3%)
- Cheiliti (flogosi delle ghiandole salivari del labbro. Si manifesta con macchie rosse pianeggianti sul labbro. Nella chelite cronica, il labbro diventa atrofico; in quella acuta la mucosa labiale è tumefatta)
- Ulcera da decubito (perdita di sostanza oltre la membrana basale dovuta a un traumatismo cronico come denti mal posizionati o cariati e apparecchi ortodontici non congrui)
- Papilloma (formazione infiammatoria legata ad abitudini come il bruxismo)
- Nevi (sono nidi cellulari di melanociti localizzati prevalentemente nel palato o nella mucosa geniena)

2 - Vere:

- Candidosi cronica iperplastica (placca bianca dura tenacemente adesa alla superficie della lingua)

- Papillomatosi orale florida (lesione bianca con numerosi proiezioni papillari cheratosi che; può evolvere in una forma di carcinoma verrucoso)
- 3 - Obbligate (con possibilità di trasmissione sempre più elevata):
- Morbo di Bowen
- Eritroplasia (lesione del cavo orale di colore rosso vivo; è quella che deve destare al paziente il maggior sospetto di carcinoma: l'evoluzione in carcinoma, infatti, è pari al 90%).

Il trattamento delle precancerosi orali può essere l'exeresi chirurgica in anestesia locale con un trattamento di complessi multivitaminici. E' essenziale un follow-up semestrale o bimestrale nel caso di più alta percentuale di degenerazione.

E' bene sottolineare come il ritardo di diagnosi causi numerose problematiche. Solitamente, trascorrono circa 80 giorni dalla prima evidenza della lesione alla diagnosi in un centro specialistico. Esiste una nuova tecnica di imaging che supporta l'esame clinico: l'autofluorescenza che permette di individuare la vascolarizzazione capillare della mucosa, quindi delle lesioni, e individuare precocemente il tumore. L'NBI (News band imaging) è un esame non invasivo e ripetibile (una luce blu che illumina il cavo orale) anche nella popolazione ad alto rischio, come i pazienti di Anemia di Fanconi. E' utile nella diagnostica, nel follow-up e nella localizzazione di biopsia.

I segnali di allarme sono: una chiazza bianca che persiste per più di un mese; una macchia colorata che improvvisamente aumenta di dimensioni; un'ulcera che non tende a guarire; un sanguinamento gengivale diffuso; denti che iniziano a muoversi in maniera inspiegabile; parestesie, ipoestesi o dolori all'orecchio; serramento o dolore nel movimento della mandibola. Si deve agire sui fattori causali: il fumo, l'alcool, una dieta malsana (con troppa carne rossa e cibo e bevande bollenti), un'infezione da HPV: nell'Anemia di Fanconi, l'HPV promuove la carcinogenesi, modificando le capacità riparative di una cellula. I consigli dello specialista: agire sui fattori di rischio; mantenere un corretto stile di vita e una rigorosa igiene orale; effettuare una rigorosa sorveglianza in strutture specializzate; follow-up dai 10 anni di età ogni 6 mesi; in caso di lesioni ricorrenti, rivolgersi allo specialista ogni 6 settimane; in caso di dubbio, effettuare una biopsia per la diagnosi; effettuare il vaccino HPV, consigliabile dai 10 anni.

- In Italia, sulla diagnosi di Anemia di Fanconi, come illustrato nel IV Fanconi Family Day dal professore **Carlo Dufour dell'Istituto Giannina Gaslini di Genova**, c'è un network creato grazie anche al sostegno dell'Airfa che racchiude i centri coordinati che si occupano della malattia. Quando c'è il sospetto di un caso di paziente con Anemia di Fanconi, si attiva un test diagnostico presso i centri autorizzati e i materiali vengono

inviati a Trieste per la diagnosi molecolare. Questo network ha permesso agli specialisti di conoscere buona parte dei pazienti Fanconi dal punto di vista genetico e questa pratica, iniziata sotto l'egida di una società scientifica, ora è coperta dal Sistema Sanitario Nazionale. E' bene ricordare come non tutti gli altri malati di malattie rare hanno questo network che permette di accorciare i tempi per la diagnosi grazie a nuovi strumenti che si chiamano che permettono di effettuare una diagnosi molecolare in tempi più rapidi.

Ma dopo la diagnosi arrivano le difficoltà, perché il percorso della terapia è il più critico, ci vuole l'impegno massivo di una struttura sanitaria nel seguire un paziente normalmente di intelligenza superiore alla norma ma con tante fragilità. In primis, c'è il trapianto di midollo. Siamo pur contenti che ci siano risorse per trapianti di tipo nuovo ma per dare un messaggio realistico alla comunità si deve parlare di numerosi pazienti e seguiti per un tempo molto lungo: da questo si valuta il valore di una procedura. Secondo uno studio del gruppo di lavoro coordinato dal Professor Dufour dell'istituto Gaslini di Genova, complessivamente, su 800 pazienti trapiantati, la sopravvivenza è dell'81% a 15 anni. Una percentuale molto elevata che però scende nel tempo: è circa il 50% a vent'anni. Il trapianto da donatore compatibile, ma non fratello, pur se va bene, e ultimamente va ancora meglio, non è come quello da fratello, perché ci sono più infezioni, più Gvh, tumori tardivi.

Il trapianto in alcuni casi è insostituibile ma sappiamo che aumenta il rischio e accelera la comparsa di tumori che sono la terza causa di morte dopo la Gvh e le infezioni. Nei pazienti più fragili, quelli che hanno già avuto la trasformazione in preleucemia o leucemia, la sopravvivenza è minore: è al 55%, mentre tra gli adulti il trapianto va decisamente meno bene.

E' importante seguire a lungo e nel tempo gruppi numerosi di pazienti che non hanno effettuato il trapianto e compararli con chi lo ha ricevuto. Su circa 130 pazienti Fanconi studiati nel tempo, circa un terzo dei pazienti o rimaneva stabile o migliorava. Se compariamo questi dati con quelli di chi, nelle stesse condizioni, ha fatto il trapianto, viene fuori che chi non fa il trapianto non muore e dopo un po' di anni comincia ad avere problemi e ci sono decessi. Chi fa il trapianto da non familiare ha un percorso che ha un andamento peggiore. Ma stiamo attenti a dire no al trapianto: chi non fa il trapianto oggi ha l'alternativa di usare ormoni androgeni che possono determinare un aumento di transaminasi, una virilizzazione nelle femmine che si abbassa e un fegato che può danneggiarsi. Quindi, se non si trova un donatore può aver senso cominciare gli androgeni che non disturbano il trapianto successivo. Ma si ricordi sempre che oggi sappiamo cosa succede a chi ha avuto un trapianto vent'anni fa ma non sappiamo cosa succede tra vent'anni a chi fa questi tipi di trapianti. Il trapianto resta la cosa migliore ma non può essere fatto tout court. C'è una categoria di pazienti Fanconi,

in Italia fortunatamente sono pochissimi, che portano una mutazione particolarmente aggressiva del gene FANCD-1 e un'incidenza a contrarre leucemia di sette volte superiore rispetto agli altri pazienti Fanconi. Compare nei primi tre anni di vita. Questi soggetti meritano un trapianto tout-court. Il trapianto va molto meno bene negli adulti rispetto ai bambini, soprattutto in pazienti over 40. Ma questa è una rarità nella rarità: un adulto in una malattia rara.

Le nuove frontiere sono tante: si è pensato a un donatore sano (il primo esperimento è nel 2004 in Usa) ma esistono fattori limitanti come l'età della madre, visto che dopo i 34-35 anni la fertilità diminuisce e quindi anche la risposta agli stimoli per fertilizzare diminuisce.

Le nuove molecole che possono stimolare l'ematopoiesi, sulle cellule in vitro danno buoni risultati ma spesso, quando si passa dalla fase preclinica a quella clinica, si hanno delusioni. Oggi sappiamo che i mitocondri delle cellule funzionano male e questi sono anche sotto il controllo del gene Fanconi, che altera anche i mitocondri. Le cellule Fanconi 'respirano' male, generano radicali liberi dell'ossigeno che danneggiano il Dna e i tessuti e si crea un circolo vizioso. Interrompere questo circolo vizioso - è il progetto sulle metalloproteasi finanziato dall'Airfa che è stato pubblicato circa tre anni fa nei risultati preliminari - significa agire su un enzima che non funziona bene e che è dedicato ad eliminare i radicali liberi dell'ossigeno. Questo ha generato l'idea di fare il Nac Trial, un banalissimo aerosol per il raffreddore che ha un'enorme capacità ossido riduttiva. Partito in Canada, ma considerato troppo costoso, sarà importante portare avanti questo progetto per aver le risultanze di questi farmaci: vedremo dalla provetta al malato se funziona e i suoi effetti, quindi potrà essere migliorato.

Le risorse sono state già investite a dovere sulla diagnosi, sul percorso post-trapianto, sulla terapia, sulle terapie alternative ma c'è tanto lavoro da fare sullo studio della gestione post-trapianto.

FOCUS SULLA FERTILITA'

I SUGGERIMENTI DEL DOTTOR CRISTOFARO DE STEFANO

(ospedale San Giovanni Moscati di Avellino)

L'Anemia di Fanconi tra le sue manifestazioni cliniche comprende la precoce scomparsa della funzione riproduttiva e mestruale nelle donne e severe alterazioni della spermatogenesi nei maschi.

L'evoluzione delle condizioni precedentemente esposte determina un'elevata incidenza di Sterilità e POF (Menopausa precoce) nelle donne e di Oligo-azoospermia nei maschi (forte riduzione o assenza di spermatozoi nel liquido seminale).

Negli ultimi anni la Medicina della Riproduzione, grazie ai progressi delle conoscenze e delle applicazioni della criobiologia nel congelamento di cellule e tessuti riproduttivi, si è dedicata alla ricerca di metodologie per la preservazione delle cellule riproduttive in pazienti, anche molto giovani che per motivi terapeutici o per patologie sarebbero destinate alla POF.

Le giovani pazienti affette da patologie oncologiche che debbono praticare chemioterapia sono attualmente consigliate, se possibile, a praticare la conservazione degli ovociti o del tessuto ovarico, con promettenti risultati.

Anche le pazienti affette da FA sono a grave rischio per al precoce perdita della capacità riproduttiva e tale problema cresce con il migliorare della prognosi di queste giovani donne.

E' cruciale che le pazienti con FA ed i loro genitori, siano indirizzati, sin dalla prima diagnosi ad una consultazione circa il loro futuro riproduttivo, con operatori esperti e presso strutture di riferimento che attualmente esistono in quasi tutte le regioni italiane.

Le procedure di conservazione, se possibile, debbono essere intraprese quanto prima, senza aspettare che si manifestino i segni dell'Insufficienza ovarica.

E' auspicabile, inoltre, che le pazienti con FA possano beneficiare, analogamente alle pazienti oncologiche, della presa in carico da parte del SSN del costo dei farmaci per la stimolazione ovarica, necessari per la conservazione degli ovociti.

Contributo del dottor **Cristofaro De Stefano, Responsabile Reparto di Fisiopatologia della riproduzione e sterilità di Coppia, Ospedale San Giuseppe Moscati di Avellino*