UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DI TRIESTE

Malattie rare a cavallo dell’innovazione: una sfida etica e scientifica

This is the peer reviewed (post-print) version of the following article:

Original
Malattie rare a cavallo dell’innovazione: una sfida etica e scientifica / Tommasini, A., Magnolato, A., Pastore, S., Bruno, I.. - In: MEDICO E BAMBINO. - ISSN 1591-3090. - STAMPA. - 37:10(2018), pp. 628-634.

Availability:
This version is available at: 11368/2964569 since: 2020-05-15T20:44:40Z
Publisher:

Published
DOI:
Terms of use:

Some rights reserved. More details in the PostPrint rights section below.

License:
Digital Rights Management not defined

Publisher copyright

-.-

(Article begins on next page)

09 October 2026

arTs Università degli Studi di Trieste
Archivio della ricerca – postprint

Malattie rare a cavallo dell'innovazione: una sfida etica e scientifica

ALBERTO TOMMASINI, ANDREA MAGNOLATO, SERENA PASTORE, IRENE BRUNO

Clinica Pediatrica, IRCCS Materno-Infantile "Burlo Garofolo", Trieste

Alcune malattie incurabili sino a qualche decennio fa ora possono avere prospettive di vita dignitose se non addirittura libere da patologia. Tuttavia non tutto quello che è innovativo o presunto tale è sempre utile per il benessere del bambino (e della sua famiglia). La Medicina moderna, nei suoi enormi e straordinari progressi, ci impone profonde riflessioni. Questo lavoro lo fa con grande garbo e competenza (vedi anche il Commento pag. 635).

La storia della Medicina è costellata di successi e fallimenti, di scoperte sensazionali e sofferenze inaudite. A volte, e inevitabilmente, la realizzazione di un'innovazione richiede tempi relativamente lunghi rispetto alle necessità dei pazienti. Difficoltà medico-scientifiche, considerazioni etiche e lentezze burocratiche possono ostacolare la ricaduta pratica delle nuove conoscenze e tecnologie. Si produce così un doloroso scollamento tra le speranze indotte dalla scienza e amplificate dai media e le possibilità di modificare realmente la vita dei soggetti malati.

La maggior parte dei pediatri può ricordare qualche bambino, con malattie gravi ed evolutive, che sia stato esposto in modo critico a questi cambiamenti, a volte ottenendone rapido e insperato benefico, altre volte giungendo solo a prolungare le proprie sofferenze e quelle dei familiari in un involontario accanimento terapeutico. Questi soggetti, che si trovano a intravedere grandi innovazioni con incerte ricadute, meritano particolare attenzione sotto il profilo delle scelte etiche e scientifiche.

La testimonianza di alcuni casi può fornire spunti utili per interpretare le possibili ricadute di nuove scoperte scientifiche, con le loro implicazioni etiche e umane.

RARE DISEASE AND RECENT ADVANCES IN MEDICINE: AN ETHICAL AND SCIENTIFIC CHALLENGE

Key words

Rare diseases, Innovative therapies, Genetic screening, Bioethics

Summary

Recent advances in medicine are providing new opportunities to treat rare and complex disorders. Precision therapies are being developed to target molecular processes crucial to the disease pathogenesis. Media often present technological advances raising great hopes. However, the journey on the road of medical innovation can be extremely bumpy for some patients. Indeed, subjects living during a period of innovation and medical changes may just face failures, both in terms of frustrated hopes as well as suffering. Indeed, novel treatments do not always lead to a cure for the disease and the choice to join a clinical trial with innovative medications can be hardly challenging, both as concerns science and humanism. The paper describes four stories of children with rare disorders who had different outcomes and discusses how difficult the best scientific and ethical choices can be when novel treatments are proposed.

Le prime due storie, tratte dalla letteratura scientifica, iniziano mezzo secolo fa e riguardano due malattie al tempo usualmente fatali. Retrospettivamente, il nostro giudizio su queste storie non può che essere influenzato dal loro epilogo, ma a priori le problematiche etiche e scientifiche in discussione nei due casi sono del tutto paragonabili.

Nella seconda parte del lavoro discuteremo due casi più recenti, dell'esperienza personale, anch'essi con evoluzioni diverse e problematiche simili.

IL BAMBINO NELLA BOLLA

Immunodeficienza grave al tempo della rivoluzione molecolare dell'Immunologia

La storia del piccolo David, conosciuto anche come *the bubble boy*, il bambino nella bolla, è stata più volte descritta in articoli scientifici, in riviste divulgative, in un documentario e in un film (*The boy in the plastic bubble*, 1976, di Douglas Day Stewart; PBS American Experience, 2006)[1,2].

I genitori di David avevano in precedenza avuto una bambina sana e un maschio deceduto per immunodefi-

cienza combinata grave legata al cromosoma X (X-SCID), all'inizio degli anni '70. Al momento in cui i genitori hanno deciso di cercare un terzo figlio, non c'era modo di effettuare una diagnosi prenatale né essi sarebbero stati disponibili all'interruzione della gravidanza. Tuttavia, nel pieno della rivoluzione biologica e tecnologica in atto in quel periodo, i medici offrirono la possibilità di accogliere in una camera sterile di plastica il nuovo nato, permettendogli di crescere al sicuro da infezioni fintanto che non sarebbe stato possibile curarlo con il trapianto di midollo o addirittura con la terapia genica. Tutto questo sarebbe stato reso possibile grazie all'attuazione di uno specifico progetto di ricerca presso l'ospedale pediatrico di Houston e il bambino sarebbe stato, nel bene e nel male, l'oggetto della ricerca[1-5].

Sfortunatamente, la sorella non era HLA-compatibile e la terapia definitiva venne di volta in volta rimandata. Crescendo, David faticava a gestire il conflitto tra la paura delle infezioni, che gli era stata trasmessa allo scopo di prevenire i suoi tentativi di evasione, e il desiderio di entrare in un mondo reale, che poteva conoscere con lo studio scolastico ma non con l'esperienza diretta. La sua crisi venne forse paradossalmente peggiorata quando la NASA, confezionando per lui una speciale tuta sterile, gli permise di effettuare alcune passeggiate al di fuori della sua "gabbia", così angusta e sicura al tempo stesso *(Figura 1)*. Lo sviluppo psicologico del ragazzo venne descritto in una pubblicazione dalla psicologa a lui dedicata nell'ambito del progetto, la quale scrisse anche un piccolo libro che tuttavia fu costretta presto a ritirare dalla circolazione[6].

A 12 anni, constatata l'impossibilità di affrontare l'adolescenza nella bolla, sfruttando procedure innovative, venne finalmente effettuato un trapianto di midollo dalla sorella[5]. Sfortunatamente la procedura venne seguita dal decesso del bambino a causa di un linfoma di Burkitt, correlato alla riattivazione del virus di Epstein-Barr nelle cellule ricevute dalla sorella. Si accese un dibattito sul valore bioetico di scelte mediche che, forse per un eccessivo positivismo scientifico, non avevano saputo in ultima analisi bilanciare i rischi e benefici dell'operazione[7-9].

Figura 1. *David in una passeggiata nella tuta spaziale della NASA. Il bambino ha presto rifiutato questa possibilità, evidenziando il contrasto tra il sentimento di potere della tecnologia e i bisogni psicologici di un ragazzo in crescita.*

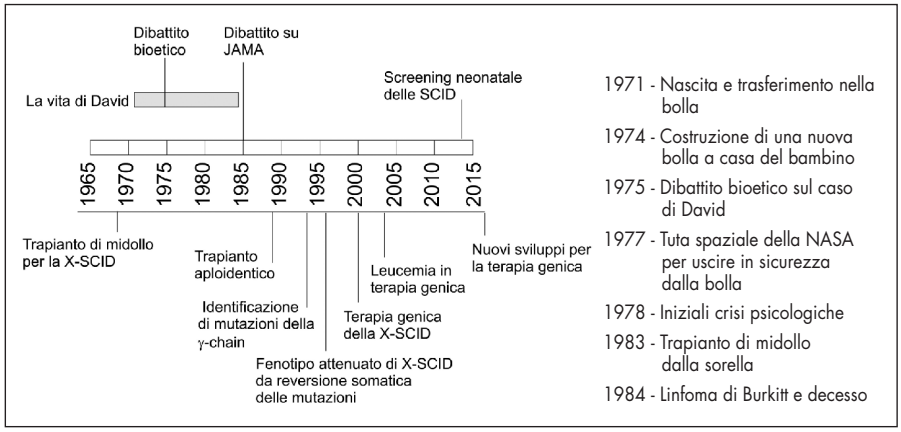


Figura 2. *La vita di David confrontata con la cronologia dei principali avanzamenti nella conoscenza e cura della X-SCID (da voce bibliografica 51, modificata).*

Ancora oggi non possiamo dire con certezza se l'esperienza di David abbia rappresentato maggiormente un trionfo della tecnologia o una errata stima dei limiti della Medicina. Certamente, l'eventuale successo curativo avrebbe cambiato la nostra opinione di oggi. Al di là di ogni giudizio, David è solo uno dei tanti bambini che ha attraversato, con le sue speranze e le sue disfatte, un periodo di intensa trasformazione delle conoscenze e tecnologie mediche.

La *Figura 2* rappresenta la vita del bambino all'interno di una cronologia ricca di importanti avanzamenti. Solo pochi bambini con SCID sopravvivevano dopo il trapianto di midollo prima della nascita di David[10-13]. Solo negli ultimi vent'anni, il trapianto di midollo nelle immunodeficienze gravi ha raggiunto risultati soddisfacenti, anche ricorrendo a donatori non familiari HLA-identici, grazie a diversi fattori tra cui la diagnosi precoce della malattia (per mezzo di screening o per familiarità) e l'ottimizzazione delle procedure[14,15]. La terapia genica è stata proposta all'inizio degli anni 2000[16],

poi temporaneamente accantonata a causa di un aumentato rischio leucemico[17], fino al recente sviluppo di nuovi sistemi più sicuri[18,19].

KHALED, "BAMBINO IMMORTALE"

Nel 1962, in Portogallo, un lattante di nome Khaled viene valutato per una grave anemia, con diagnosi finale di morbo di Cooley (beta-talassemia major)[20,21].

La *Figura 3*, che riproduce l'esperienza del Centro per la microcitemia di Ferrara, mostra che all'epoca la malattia era pressoché invariabilmente letale nei primi anni di vita (vedi curve di sopravvivenza delle coorti nate prima del 1965). L'esecuzione di trasfusioni di sangue poteva migliorare l'anemia ma, come spiegò il prof. Fanconi in occasione di un consulto, nel caso di Khaled questa procedura, pur in grado di posticipare la morte del bambino di qualche anno, avrebbe finito per aumentarne le sofferenze, a causa del danno multiorgano da sovraccarico di ferro. Tuttavia, la forma di talassemia di Khaled non si rivelò delle più gravi e un paio di anni più tardi i genitori poterono rivolgersi a Boston, al dott. David G. Nathan, che cominciava a osservare graduali miglioramenti nella sopravvivenza dei suoi pazienti. Quando venne avviato il programma di trasfusioni per Khaled, infatti, l'idea che fosse possibile sviluppare un trattamento di ferrochelazione stava prendendo piede, anche se le esperienze iniziali con somministrazione intramuscolari avevano ancora scarsa efficacia[22,23]. Progressivi miglioramenti si ottennero dapprima con la somministrazione endovenosa continua del farmaco e poi con quella sottocutanea (1977), che poteva essere effettuata a domicilio con infusione notturna attraverso pompe portatili a batteria. Le coorti di pazienti nate dopo il 1970 hanno mostrato un progressivo incremento di sopravvivenza grazie ai progressi della ferrochelazione, alla soppressione dell'eritropoiesi patologica con regimi supertransfusionali, alla prevenzione e cura delle infezioni virali legate alle trasfusioni[24-28] *(Figura 4)*.

La storia di Khaled e dei progressi nella cura di questa malattia è descritta in un libro di Nathan e in un più recente aggiornamento sulla rivista dell'Università di Harvard[20,21]. Storie simili sono testimoniate da tanti pediatri ed ematologi che hanno seguito bambini con beta-talassemia nati tra la fine degli anni '60 e i primi anni '70.

Oggi il peso della malattia è ridotto ancor di più grazie ai programmi di individuazione dei portatori e alla prevenzione della nascita di bambini malati[29,30]. I pochi bambini talassemici che ancora nascono in Italia possono contare dai primi anni su un programma di trasfusioni e chelazione e, in alcuni casi, sul trapianto di midollo e in futuro sulla terapia genica[31].

LA STORIA DI PIERO

Conoscere l'origine per curare meglio. Ovvero: l'impatto delle analisi genetiche sulle terapie di precisione

La storia di Piero comincia alla nascita, con un quadro che ricorda le infezioni congenite del gruppo TORCH: citopenia multilineare ed epatopatia colestatica progressiva. Inaspettatamente il bambino supera spontaneamente le prime difficoltà, fino ad alcuni anni più tardi, quando si presenteranno altri sintomi, prima con febbri inspiegate, poi artrite progressiva, in assenza di chiari segni di flogosi. I trattamenti convenzionali dell'artrite idiopatica giovanile (metotressato, cortisone) si mostrano scarsamente efficaci e la malattia si arricchisce di nuovi elementi nonostante numerosi

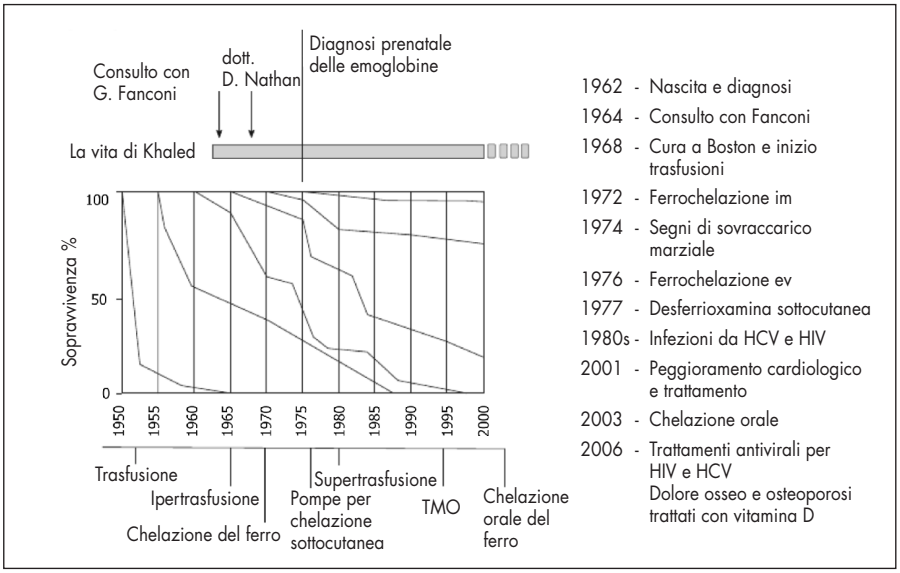
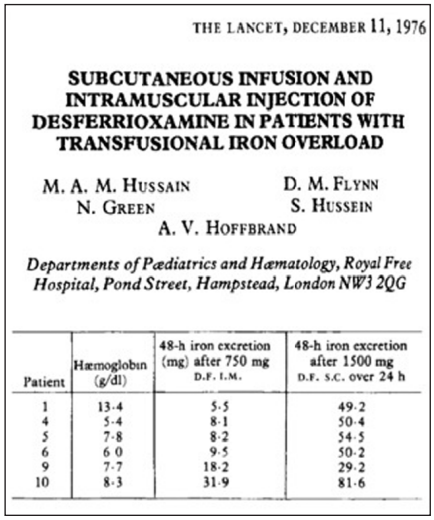


Figura 3. *La vita di Khaled confrontata con la cronologia dei principali avanzamenti nella conoscenza e cura della beta-talassemia major (TMO = trapianto del midollo osseo). Il grafico riporta la sopravvivenza di diverse coorti di pazienti in seguito a successivi adeguamenti del trattamento (da voce bibliografica 51, modificata).*


THE LANCET, DECEMBER 11, 1976

SUBCUTANEOUS INFUSION AND INTRAMUSCULAR INJECTION OF DESFERRIOXAMINE IN PATIENTS WITH TRANSFUSIONAL IRON OVERLOAD

M. A. M. HUSSAIN, N. GREEN, D. M. FLYNN, S. HUSSEIN, A. V. HOFFBRAND

Departments of Pædiatrics and Hæmatology, Royal Free Hospital, Pond Street, Hampstead, London NW3 2QG

Patient	Hæmoglobin (g/dl)	48-h iron excretion (mg) after 750 mg D.F. I.M.	48-h iron excretion after 1500 mg D.F. S.C. over 24 h
1	13·4	5·5	49·2
4	5·4	8·1	50·4
5	7·8	8·2	54·5
6	6·0	9·5	50·2
9	7·7	18·2	29·2
10	8·3	31·9	81·6

Figura 4. *La tabella del Lancet nel lavoro storico sulla ferrochelazione del 1976. La possibilità di combattere il sovraccarico di ferro ha permesso di sottoporre i pazienti a regimi trasfusionali in grado di sopprimere l'eritropoiesi inefficace e le sue conseguenze patologiche.*

tentativi terapeutici con farmaci antireumatici (micofenolato mofetile, azatioprina) e farmaci biologici (anti-TNF-alfa, anti-IL-1). Dopo i dieci anni di vita il bambino svilupperà alcuni segni clinici suggestivi di lupus eritematoso sistemico, come una transitoria nefropatia, un'incostante positività degli anticorpi anti-DNA, la comparsa di geloni, ulcerazioni cutanee, deformazioni articolari a carico di mani e piedi e noduli panniculitici che esitano in aree di lipodistrofia. In seguito ad alcuni episodi di intensa cefalea, viene eseguita una RM cerebrale che mostra la presenza di piccole alterazioni leucodistrofiche subcorticali. La progressione della malattia è costante nonostante il trattamento steroideo che diventa presto cronico, contribuendo a un grave difetto di accrescimento. Verso l'età di 15 anni, il ragazzo si presenta molto limitato nei movimenti, fino a richiedere l'ausilio della sedia a rotelle per gli spostamenti. La complessità della storia aveva più volte suggerito l'esistenza di una causa monogenica alla base della sua malattia, ma solo nel 2015 l'utilizzo del test della *signature* interferonica e l'analisi dell'intero esoma (WES, *Whole Exome Sequencing*) hanno permesso di giungere alla diagnosi: Piero ha una malattia mai descritta in precedenza, che rientra nei disordini congeniti infiammatori legati a iperproduzione di interferoni di tipo 1. Nello specifico, la malattia è dovuta al difetto della DNAsi-2, enzima lisosomiale necessario a smaltire gli acidi nucleici derivati da infezioni o da detriti cellulari. I difetti di questo enzima portano alla stimolazione continua della cellula da parte degli acidi nucleici rilasciati nel citoplasma, con una risposta infiammatoria basata sulla produzione di interferoni antivirali[32]. La conoscenza delle cause della malattia ha permesso di proporre nuovi approcci terapeutici su base patogenetica, con grande vantaggio clinico per il ragazzo. In particolare, è stata somministrata una miscela di antimalarici (idrossiclorochina e mepacrina) sulla base di recenti dati che dimostrano come questi farmaci possano contrastare la risposta della cellula agli acidi nucleici indigeriti e la conseguente infiammazione interferonica[33]. Inoltre, è stato possibile effettuare un trattamento sperimentale con nuovi farmaci antireumatici in grado di bloccare la risposta dell'organismo a livelli eccessivi di interferone (JAK-inibitori), recentemente proposti anche per altre interferonopatie[34].

La *Figura 5* allinea l'infanzia di Piero con alcune innovazioni significative nel campo della Reumatologia pediatrica. La caratterizzazione di un gruppo di malattie infiammatorie caratterizzate dalla prevalente disregolazione della via degli interferoni è relativamente recente anche se già da alcuni decenni era stata descritta una condizione simile alle infezioni congenite da virus e legata all'inappropriata produzione di interferoni di tipo 1 (sindrome di Aicardi-Goutières)[35]. Più recentemente, ci si è resi conto che una disregolazione genetica dell'infiammazione interferonica può sottendere anche a forme precoci e complesse di lupus eritematoso sistemico[36]. La misurazione della cosiddetta *signature* interferonica nelle cellule del sangue permette di avere un segno indiretto dell'esposizione dell'organismo all'eccesso di questa citochina e di selezionare casi complessi per le successive analisi genetiche[37]. L'analisi dell'esoma ha costituito un altro avanzamento fondamentale perché in alcuni casi come quello di Piero può permettere di indirizzare meglio il trattamento, anche sfruttando farmaci innovativi[32,38]. Nel caso di Piero, i nuovi trattamenti hanno permesso di restituire l'autonomia al ragazzo migliorando profondamente la sua qualità di vita.

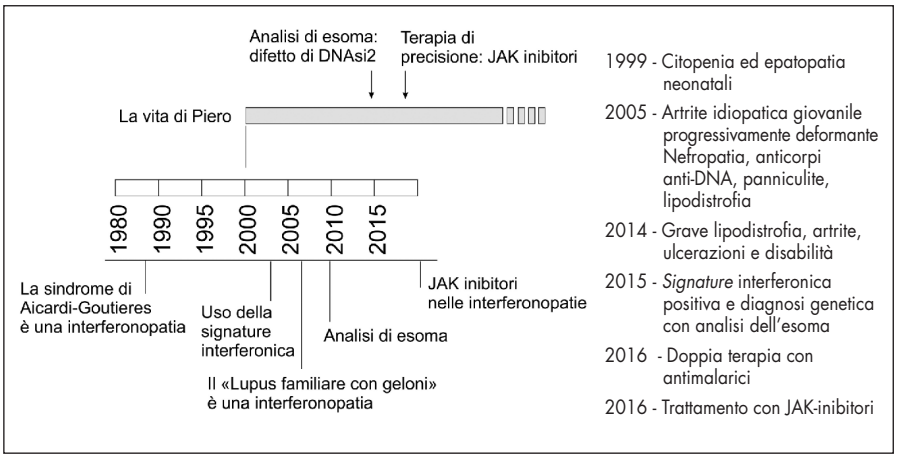


Figura 5. *La vita di Piero confrontata con la cronologia dei principali avanzamenti nella conoscenza e cura delle interferonopatie (da voce bibliografica 51, modificata).*

NASCERE CON L'ATROFIA SPINALE MUSCOLARE AL TEMPO DELLE NUOVE TERAPIE

Mario nasce nel dicembre 2015, con lieve prematurità e ipotonia che persiste a domicilio ad alcune settimane dalla dimissione. Il mancato raggiungimento delle più elementari tappe motorie, come il controllo del capo, porta presto alla diagnosi di atrofia spinale muscolare (SMA), per la quale possono essere proposti solo trattamenti di supporto respiratorio e nutrizionale secondo gli standard correnti *(Figura 6)*.

A 10 mesi, quando in seguito al primo episodio di insufficienza respiratoria venne avviato un programma di ventilazione non invasiva (NIV), i genitori cominciarono a realizzare quale fosse il ruolo delle cure palliative nella storia naturale della malattia e decisero di non offrire al bambino trattamenti aggressivi come la tracheotomia. In altre parole, cominciarono a elaborare il pietoso senso di un lutto anticipato.

Tuttavia, proprio in questa fase gli scienziati dimostrarono che il farmaco nusinersen è in grado di indurre le cellule muscolari a esprimere il gene *SMN2*, capace di sostituire il gene difettoso *(SMN1)* e rallentare la progres-

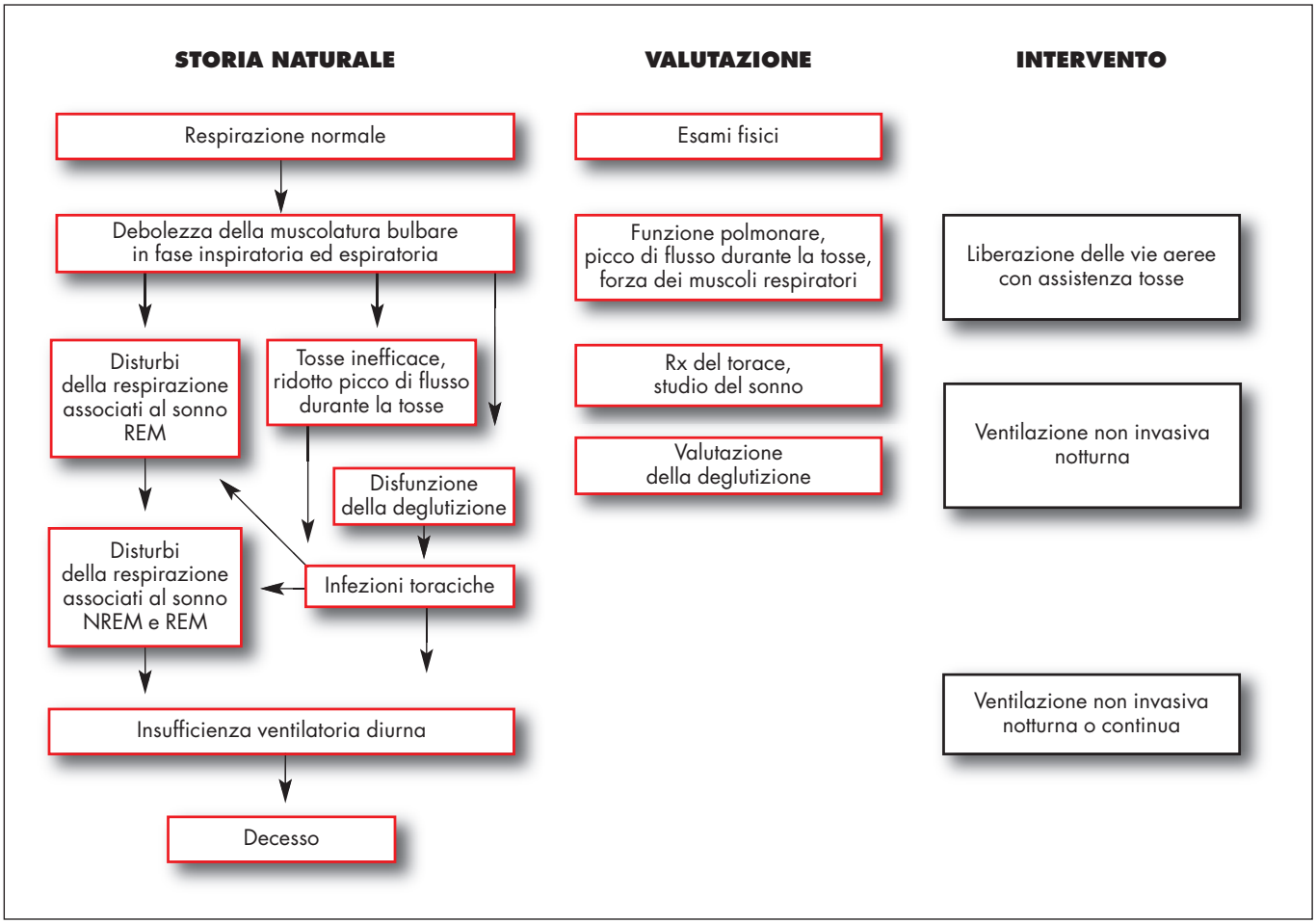


Figura 6. *Standard per il trattamento dei bambini con atrofia spinale muscolare in base alla progressione della storia naturale della malattia (da voce bibliografica 40, modificata).*

sione della malattia, o addirittura permette il raggiungimento di nuove tappe motorie. Questa scoperta si è accompagnata a grande entusiasmo, anche per la prospettiva di prolungare la vita dei bambini fino a quando potranno giovarsi di un altro progresso della Medicina: la terapia genica della SMA[39]. I genitori di Mario accettarono l'utilizzo di questo farmaco innovativo, che fu somministrato per via intratecale a partire dall'anno di età. Dopo i primi mesi di terapia, il bambino ha mostrato la ricomparsa di piccoli movimenti degli arti inferiori, un miglioramento respiratorio con riduzione della durata della NIV e un miglioramento della capacità di deglutire. I progressi tuttavia restarono relativamente limitati, tanto che buona parte delle competenze acquisite sembrarono perdersi in seguito a un nuovo epi-

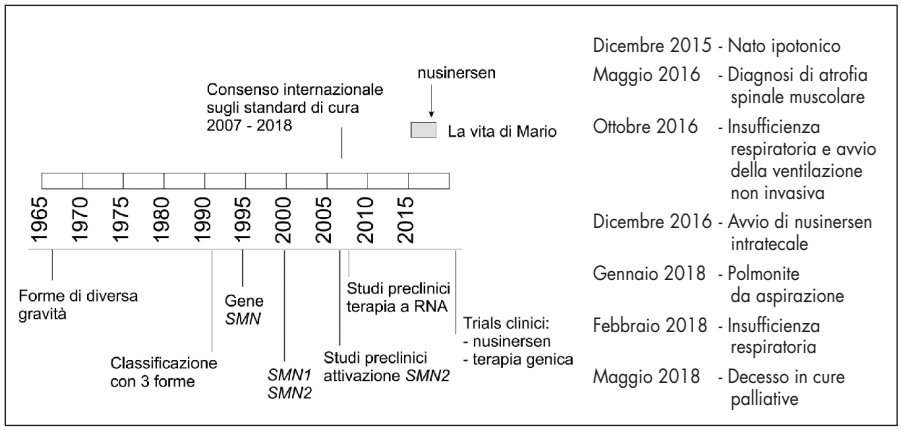


Figura 7. *La vita di Mario confrontata con la cronologia dei principali avanzamenti nella conoscenza e cura dell'atrofia spinale muscolare 1.*

sodio di polmonite da inalazione. La progressione della malattia divenne nuovamente evidente rispetto all'età, finché un'ultima infezione respiratoria più grave indusse i genitori ad accettare le cure palliative, che condussero il bambino in pace fino al decesso. La madre dirà: "non ho mai permesso a un raffreddore di portarsi via il mio bambino, ma non gli ho neanche mai

chiesto di vincere le Olimpiadi per vivere tranquilli. Amarlo significa anche lasciarlo andare".

La SMA è la malattia genetica più frequentemente responsabile di mortalità infantile nei Paesi sviluppati. La *Figura 7* mostra i principali avanzamenti riguardo alle conoscenze e alle cure della malattia, proprio negli anni intorno alla vita del piccolo Mario. Il primo avanzamento significativo è stato l'elaborazione del primo Consenso internazionale sugli standard di cura nel 2007, documento fondamentale per aiutare le famiglie ad accettare un percorso molto difficile senza essere abbandonati da soli alla responsabilità di trovare per i loro figli le migliori cure[40]. Infatti, la scelta delle cure palliative è particolarmente dolorosa in una malattia come questa che vede intatto lo sviluppo cognitivo del bambino e la sua attitudine a comunicare. La morte sopraggiunge di solito dopo una più o meno prolungata agonia in bambini che ricevono cure piuttosto aggressive, che includono la nutrizione e la ventilazione artificiali. Un'appropriata informazione, tenendo conto anche delle inclinazioni etiche e religiose della famiglia, è fondamentale per aiutare i genitori nella scelta del tipo di supporto da fornire ai loro bambini[41,42].

Gli avanzamenti attuali, con la disponibilità del nusinersen e il possibile sviluppo della terapia genica rendono le valutazioni ancora più difficili, spostando da caso a caso la soglia per scegliere strategie migliori, anche se non è sempre facile prevedere a priori se i trattamenti scelti risulteranno in una migliore aspettativa di vita o in un prolungamento delle sofferenze[43]. Di fatto, il lancio del nusinersen è stato seguito da accesi dibattiti, sia per le modalità del *trial* autorizzativo sia per la scarsa chiarezza delle indicazioni d'uso nella pratica reale per ciascuno bambino[44-46]. Infine, è bene sottolineare che il costo del farmaco lo rende al momento difficilmente distribuibile con equità a tutti i pazienti che potrebbero averne beneficio, tanto che possiamo prevedere che la disponibilità del farmaco possa indirettamente favorire l'applicazione di programmi di screening prenatale, similmente a quello che accadde a Cipro quando l'introduzione della deferoxamina, allora molto costosa, contribuì ad allungare al tempo stesso la sopravvivenza e i costi della beta-talassemia[47].

In conclusione, anche per la SMA il momento di maggiore sviluppo e innovazione rischia di trasformarsi, in alcuni casi, in una fase di maggiori difficoltà, incertezze e sofferenze[48].

CONCLUSIONI

I periodi di maggior progresso e innovazione nel campo delle malattie rare portano con sé grandi speranze, ma costringono al tempo stesso a rimettere in discussione le scelte terapeutico-assistenziali precedenti. Una fase particolarmente critica può verificarsi per quei bambini con malattie gravi ed evolutive in cui può essere molto difficile ricalcolare i costi e i benefici di un nuovo trattamento, specialmente quando questo è ancora in fase sperimentale. In questa fase, i bambini e le loro famiglie sono esposti a numerosi problemi: il rischio di effettuare scelte senza avere sufficienti elementi di valutazione; le difficoltà mediche e burocratiche legate all'acquisizione di nuovi farmaci; il confronto con altre famiglie che per qualche motivo non possono o non vogliono effettuare la stessa loro scelta. Per questi motivi, l'innovazione può talora trasformarsi in sofferenza e frustrazione. Tutto ciò appare ancora più problematico in bambini con malattie rare e gravi. Anche dal punto di vista medico e della gestione della salute, può essere difficile trovare il miglior bilanciamento tra cure palliative e nuove terapie. Senza dimenticare che per molte malattie gravi come la fibrosi cistica, la SMA e la talassemia, è oggi è possibile operare uno screening genetico e un controllo delle nascite[49,50]. Inoltre, occorre tenere presenti gli orientamenti etici, culturali e religiosi dei familiari insieme alle considerazioni mediche e di politica sanitaria, in modo da elaborare al meglio delle conoscenze, caso per caso, una decisione bioeticamente condivisa.

MESSAGGI CHIAVE

❏ Le conoscenza dei meccanismi molecolari alla base delle malattie rare apre grandi prospettive terapeutiche.

❏ L'avanzamento tecnologico permette di elaborare farmaci "di precisione" e in taluni casi terapie geniche in grado di correggere i meccanismi danneggiati nelle malattie genetiche.

❏ Spesso le terapie non sono risolutive e il loro rapporto costi/benefici può essere difficile da calcolare.

❏ I medici dovrebbero discutere con le famiglie le difficoltà che possono nascondersi dietro a un'innovazione medico-scientifica, e aiutarli in ciascun caso a effettuare la scelta scientificamente ed eticamente migliore.

❏ I medici dovrebbero discutere con le autorità regolatorie l'impatto economico, medico e sociale di strategie di screening preconcezionale o prenatale per alcune gravi malattie genetiche, rispetto alle prospettive di cura con nuovi trattamenti innovativi, ma di elevato costo e parziale efficacia.

Articolo riadattato con modifiche dalla voce bibliografica 51.

Indirizzo per corrispondenza
Alberto Tommasini
e-mail: *alberto.tommasini@burlo.trieste.it*

Bibliografia

1. Malinak LR, Wilson R, South MA, Montgomery JR, Mumford DM, Flowers CE, Jr. Germ-free delivery. The initiation of management of infants with a high probability of congenital immune deficiency states. Am J Obstet Gynecol 1973;116(2):201-4.

2. Bealmear PM, South MA, Wilson R. David's story: the gift of 12 years, 5 months, and 1 day. Prog Clin Biol Res 1985;181:475-89.
3. Mukhopadhyay N, Richie E, Montgomery JR, Wilson R, Fernbach DJ. Letter: T and B cell characteristics in combined immunodeficiency. N Engl J Med 1974;291(13):678.
4. Freedman DA, Montgomery JR, Wilson R, Bealmear PM, South MA. Further observations on the effect of reverse isolation from birth on cognitive and affective development. J Am Acad Child Psychiatry 1976;15(4):593-603.
5. Simmons K. 'Bubble boy' reacts well to marrow transplant. JAMA 1983;250(20):2751.
6. Murphy MA, Vogel JB. Looking out from the isolator: David's perception of the world. J Dev Behav Pediatr 1985;6(3):118-21.
7. Lawrence RJ. David the 'Bubble Boy' and the boundaries of the human. JAMA 1985; 253(1):74-6.
8. Rennie D. Bubble Boy. JAMA 1985;253(1): 78-80.
9. JAMA. Bubble Boy. JAMA 1985;254(8): 1036-7.
10. Gatti RA, Meuwissen HJ, Allen HD, Hong R, Good RA. Immunological reconstitution of sex-linked lymphopenic immunological deficiency. Lancet 1968;2(7583):1366-9.
11. Meuwissen HJ, Gatti RA, Terasaki PI, Hong R, Good RA. Treatment of lymphopenic hypogammaglobulinemia and bone-marrow aplasia by transplantation of allogeneic marrow. Crucial role of histocompatiility matching. N Engl J Med 1969;281(13):691-7.
12. Rubinstein A, Speck B, Jeannet M. Successful bone-marrow transplantation in a lymphopenic immunologic deficiency syndrome. N Engl J Med 1971;285(25):1399-402.
13. Buckley RH, Amos DB, Kremer WB, Stickel DL. Incompatible bone-marrow transplantation in lymphopenic immunologic deficiency. Circumvention of fatal graft-versus-host disease by immunologic enhancement. N Engl J Med 1971;285(19):1035-42.
14. Gennery AR, Slatter MA, Grandin L, et al. Transplantation of hematopoietic stem cells and long-term survival for primary immunodeficiencies in Europe: entering a new century, do we do better? J Allergy Clin Immunol 2010;126(3):602-10 e1-11.
15. Heimall J, Logan BR, Cowan MJ, Notarangelo LD, Griffith LM, Puck JM, et al. Immune reconstitution and survival of 100 SCID patients post-hematopoietic cell transplant: a PIDTC natural history study. Blood 2017;130(25):2718-27.
16. Cavazzana-Calvo M, Hacein-Bey S, de Saint Basile G, et al. Gene therapy of human severe combined immunodeficiency (SCID)-X1 disease. Science 2000;288(5466):669-72.
17. Hacein-Bey-Abina S, von Kalle C, Schmidt M, et al. A serious adverse event after successful gene therapy for X-linked severe combined immunodeficiency. N Engl J Med 2003;348(3):255-6.
18. De Ravin SS, Wu X, Moir S, et al. Lentiviral hematopoietic stem cell gene therapy for X-linked severe combined immunodeficiency. Sci Transl Med 2016;8(335):335ra57.
19. Alzubi J, Pallant C, Mussolino C, Howe SJ, Thrasher AJ, Cathomen T. Targeted genome editing restores T cell differentiation in a humanized X-SCID pluripotent stem cell disease model. Sci Rep 2017;7(1):12475.
20. Nathan DG. Genes, blood, and courage: a boy called Immortal Sword. Cambridge (Mass.): Harvard University Press, 1995, pag. 276.
21. Nathan DG. Lessons from an unexpected life. Harvard Magazine.2009:36-41.
22. McDonald R. Deferoxamine and diethylenetriaminepentaacetic acid (DTPA) in thalassemia. J Pediatr 1966;69(4):563-71.
23. Diwany M, Gabr M, el Hefni A, Mokhtar N. Desferrioxamine in thalassaemia. Arch Dis Child 1968;43(229):340-3.
24. Borgna-Pignatti C, Rugolotto S, De Stefano P, et al. Survival and disease complications in thalassemia major. Ann N Y Acad Sci 1998;850:227-31.
25. Propper RD, Button LN, Nathan DG. New approaches to the transfusion management of thalassemia. Blood 1980;55(1):55-60.
26. Cazzola M, De Stefano P, Ponchio L, et al. Relationship between transfusion regimen and suppression of erythropoiesis in beta-thalassaemia major. Br J Haematol 1995;89 (3):473-8.
27. De Sanctis V, Roos M, Gasser T, et al. Impact of long-term iron chelation therapy on growth and endocrine functions in thalassaemia. J Pediatr Endocrinol Metab 2006;19 (4):471-80.
28. Olivieri NF, Brittenham GM, McLaren CE, et al. Long-term safety and effectiveness of iron-chelation therapy with deferiprone for thalassemia major. N Engl J Med 1998;339 (7):417-23.
29. Cao A, Furbetta M, Galanello R, et al. Prevention of homozygous beta-thalassemia by carrier screening and prenatal diagnosis in Sardinia. Am J Hum Genet 1981;33(4):592-605.
30. Angastiniotis M, Kyriakidou S, Hadjiminas M. The Cyprus Thalassemia Control Program. Birth Defects Orig Artic Ser 1988;23 (5B):417-32.
31. Thompson AA, Walters MC, Kwiatkowski J, et al. Gene therapy in patients with transfusion-dependent beta-thalassemia. N Engl J Med 2018;378(16):1479-93.
32. Rodero MP, Tesser A, Bartok E, et al. Type I interferon-mediated autoinflammation due to DNase II deficiency. Nat Commun 2017;8(1):2176.
33. An J, Woodward JJ, Sasaki T, Minie M, Elkon KB. Cutting edge: antimalarial drugs inhibit IFN-beta production through blockade of cyclic GMP-AMP synthase-DNA interaction. J Immunol 2015;194(9):4089-93.
34. Sanchez GAM, Reinhardt A, Ramsey S, et al. JAK1/2 inhibition with baricitinib in the treatment of autoinflammatory interferonopathies. J Clin Invest 2018;128(7):3041-52.
35. Lebon P, Badoual J, Ponsot G, Goutieres F, Hemeury-Cukier F, Aicardi J. Intrathecal synthesis of interferon-alpha in infants with progressive familial encephalopathy. J Neurol Sci 1988;84(2-3):201-8.
36. Belot A, Cimaz R. Monogenic forms of systemic lupus erythematosus: new insights into SLE pathogenesis. Pediatr Rheumatol Online J 2012;10(1):21.
37. Volpi S, Picco P, Caorsi R, Candotti F, Gattorno M. Type I interferonopathies in pediatric rheumatology. Pediatr Rheumatol Online J 2016;14(1):35.
38. Valencic E, Smid A, Jakopin Z, Tommasini A, Mlinaric-Rascan I. Repositioning drugs for rare immune diseases: hopes and challenges for a precision Medicine. Curr Med Chem 2018;25(24):2764-82.
39. Mendell JR, Al-Zaidy S, Shell R, et al. Single-dose gene-replacement therapy for spinal muscular atrophy. N Engl J Med 2017;377 (18):1713-22.
40. Wang CH, Finkel RS, Bertini ES, et al. Consensus statement for standard of care in spinal muscular atrophy. J Child Neurol 2007;22(8):1027-49.
41. Mercuri E, Bertini E, Iannaccone ST. Childhood spinal muscular atrophy: controversies and challenges. Lancet Neurol 2012; 11(5):443-52.
42. Gray K, Isaacs D, Kilham HA, Tobin B. Spinal muscular atrophy type I: do the benefits of ventilation compensate for its burdens? J Paediatr Child Health 2013;49(10):807-12.
43. van der Ploeg AT. The dilemma of two innovative therapies for spinal muscular atrophy. N Engl J Med 2017;377(18):1786-7.
44. Burgart AM, Magnus D, Tabor HK, et al. Ethical challenges confronted when providing nusinersen treatment for spinal muscular atrophy. JAMA Pediatr 2018;172(2):188-92.
45. Gerrity MS, Prasad V, Obley AJ. Concerns about the approval of nusinersen sodium by the US Food and Drug Administration. JAMA Intern Med 2018;178(6):743-4.
46. Finkel RS, Mercuri E, Darras BT, et al. Nusinersen versus sham control in infantile-onset spinal muscular atrophy. N Engl J Med 2017;377(18):1723-32.
47. Ashiotis T, Zachariadis Z, Sofroniadou K, Loukopoulos D, Stamatoyannopoulos G. Thalassaemia in Cyprus. Br Med J 1973;2(5857): 38-42.
48. Groen EJN, Talbot K, Gillingwater TH. Advances in therapy for spinal muscular atrophy: promises and challenges. Nat Rev Neurol 2018;14(4):214-24.
49. Boardman FK, Sadler C, Young PJ. Newborn genetic screening for spinal muscular atrophy in the UK: The views of the general population. Mol Genet Genomic Med 2018; 6(1):99-108.
50. Archibald AD, Smith MJ, Burgess T, et al. Reproductive genetic carrier screening for cystic fibrosis, fragile X syndrome, and spinal muscular atrophy in Australia: outcomes of 12,000 tests. Genet Med 2018;20(5):513-23.
51. Tommasini A, Magnolato A, Bruno I. Innovation for rare diseases and bioethical concerns: a thin thread between medical progress and suffering. World J Clin Pediatr 2018;7(3):75-82.