



INIZIATIVA PROMOSSA DA



CON IL PATROCINIO DI



Insieme sulle tracce delle malattie di Fabry, Gaucher  
e sindrome di Hunter

# Bravo

## CHI TROVA

### GIOCHI DI LOGICA E INTUITO

Per avvicinarsi consapevoli e "allenati"  
alla diagnosi precoce delle malattie da accumulo lisosomiale (LSD).

Ogni informazione in più è un indizio guadagnato per arrivare alla diagnosi.

**Perché anche se è raro, lo puoi trovare.**

## IL PROGETTO

**Raro chi trova** è una campagna di sensibilizzazione che nasce nel 2021, per accendere i riflettori sulle malattie da accumulo lisosomiale (LSD) - patologie rare, croniche, di origine genetica, che si manifestano nei primi anni di vita.

**Raro chi trova** si focalizza su tre di queste patologie: le **malattie di Fabry e di Gaucher e la sindrome di Hunter**, poco conosciute, dalla diagnosi complessa e spesso tardiva.

Nel 2024, **Raro chi trova** vuole mettere in luce l'importanza della diagnosi corretta e tempestiva di queste patologie, con l'obiettivo specifico di informare e coinvolgere i **genitori e i neo-genitori** (genitori di neonati o bimbi nei primi anni di vita) in merito alla loro esistenza e caratteristiche.

L'iniziativa è promossa da **Takeda Italia** con il patrocinio di **Società Italiana di Pediatria (SIP), Associazione Italiana Anderson Fabry Onlus (AIAF), Associazione Italiana Gaucher Onlus (AIG), Associazione Italiana Mucopolisaccaridosi e malattie affini Onlus (AIMPS)**.



Una serie di giochi di logica e intuito per mettersi sulle tracce delle malattie da accumulo lisosomiale. Perché la diagnosi precoce è una sfida da affrontare attraverso informazione e consapevolezza.

**Riesci a trovare l'oggetto nascosto?**

**A trovare le differenze?**

**A trovare la strada più breve per uscire dal labirinto?**

Gli enigmi di **Bravo chi trova** mettono alla prova le tue capacità di osservazione e di intuito. Perché anche se è raro, lo puoi trovare. **È il tuo turno. Mettiti alla prova!**

# TROVA LE DIFFERENZE

Conoscere le differenze tra le malattie di Fabry e di Gaucher e la sindrome di Hunter è fondamentale. Sono patologie molto diverse tra loro, e anche la stessa malattia può presentarsi in diverse varianti.

**Vuoi saperne di più su queste tre patologie?  
Vai alla pagina 14 di questo opuscolo!**

## UNA GIORNATA ALL'ACQUARIO

Queste illustrazioni, apparentemente uguali, nascondono 5 piccole differenze. Quali?



## CONFUSIONE A SCUOLA

Queste illustrazioni, apparentemente uguali, nascondono 5 piccole differenze. Quali?



## TROVA CIÒ CHE È NASCOSTO

Qui qualcosa si è nascosto bene... che sia un tassello, un oggetto, un'ombra o la coppia perfetta.

Ma con un po' di intuito e allenamento sarà possibile trovarlo e completare il gioco.

Alcune patologie sono insidiose perché rimangono nascoste e non si manifestano, anche se sono presenti fin dalla nascita. Lo screening neonatale esteso è una risorsa fondamentale per identificarle e trattarle.

**Vuoi saperne di più sugli screening neonatali?**

**Vai alla pagina 14 di questo opuscolo!**

## IL TASSELLO MANCANTE

Qual è il tassello mancante per completare le immagini?



A



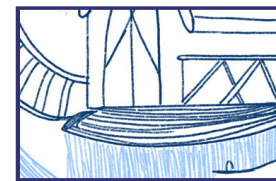
B



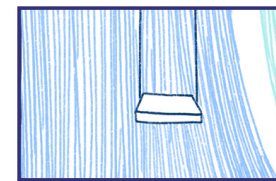
C



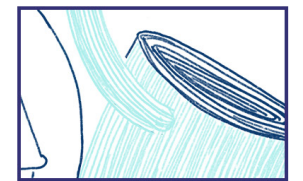
A



B

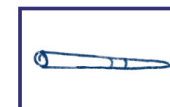


C



## GLI OGGETTI NASCOSTI

Ogni immagine nasconde 4 oggetti. Riesci a trovarli?



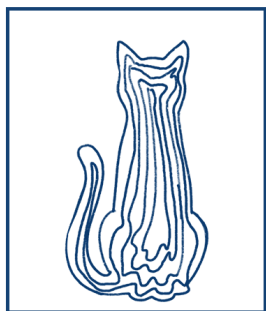
## LE COPPIE UGUALI

Ogni serie di immagini nasconde due coppie uguali. Quali?

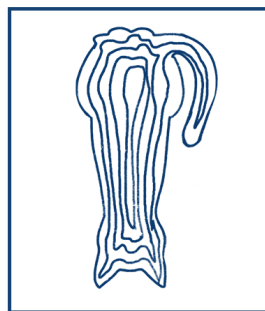


## LA SAGOMA GIUSTA

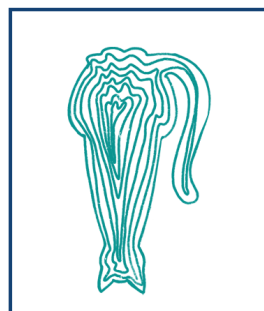
Solo una di queste immagini "rovesciate" è perfettamente speculare alla prima figura. Quale?



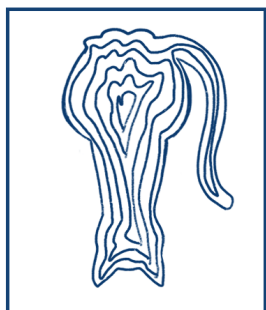
A



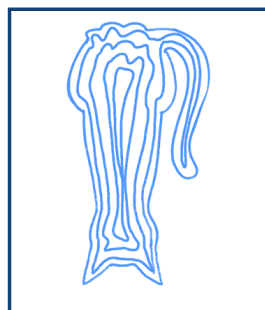
B



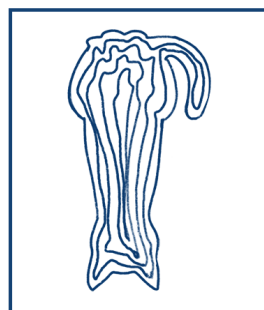
C



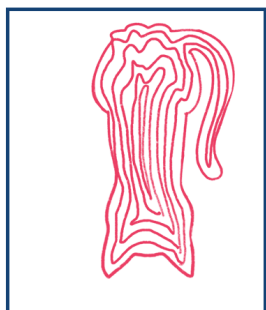
D



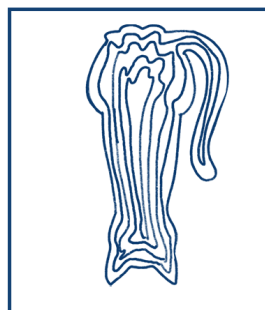
E



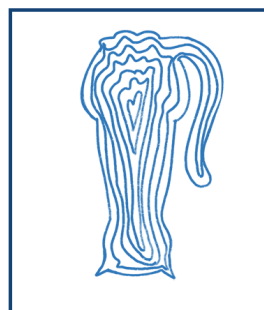
F



G



H



I

## TROVA LA SOLUZIONE

Arrivare a una diagnosi è come trovare la soluzione di un problema matematico.

A volte può essere difficile, faticoso, o sembrare addirittura impossibile.

Ma quasi sempre la soluzione è alla nostra portata se mettiamo insieme le informazioni di cui disponiamo e facciamo leva sul nostro senso logico.


**Vuoi saperne di più sulla diagnosi precoce?  
Vai alla pagina 14 di questo opuscolo!**





## I NUMERI NASCOSTI

Un po' di matematica per tenersi allenati (è semplice!). Riesci a completare le equazioni?


$$+ + = 60$$


$$+ + = 30$$


$$- = 3$$


$$+ + = ?$$


$$+ + = 21$$


$$+ + = 17$$


$$- = 2$$


$$+ + = ?$$

## TROVA L'USCITA

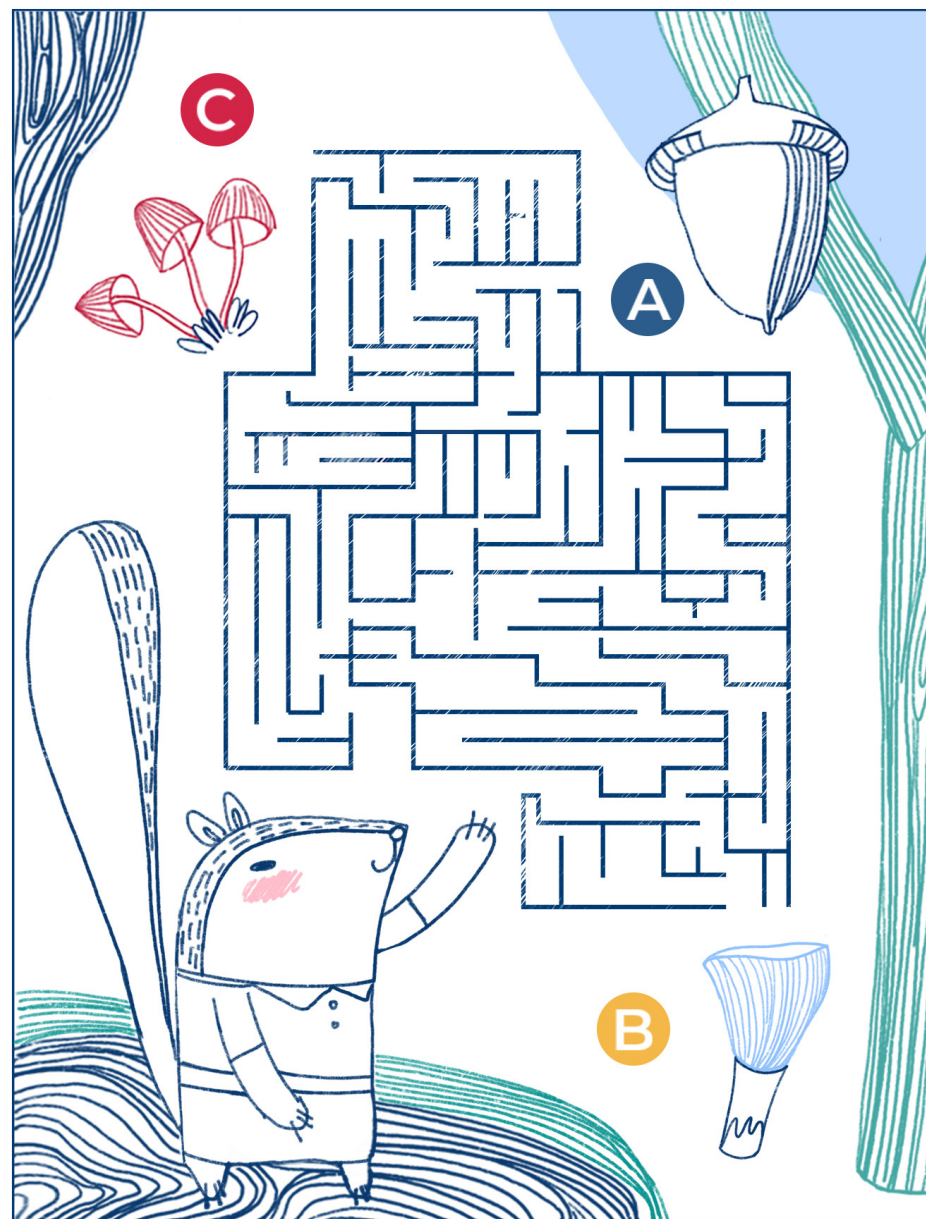
A volte, **il percorso per arrivare alla diagnosi** è un po' come un labirinto. Ci si sente in trappola, le false piste sconcertano generando confusione e dubbi.

Ma oggi grazie agli screening neonatali, è possibile diagnosticare tempestivamente patologie congenite. Gli screening sono una **mappa** indispensabile, che **aiuta ad orientarsi e permette di trovare l'uscita giusta**.

**Vuoi saperne di più sugli screening neonatali?**  
**Vai alla pagina 14 di questo opuscolo!**

### LA GHIANDA

Puoi aiutare lo scoiattolo a trovare la strada per la ghianda?



# COLLEGA GLI INDIZI

Puntino dopo puntino, indizio dopo indizio, è possibile tracciare il profilo della patologia per diagnosticarla e curarla.

**Vuoi conoscere più nel dettaglio le malattie di Fabry e di Gaucher e la sindrome di Hunter?**  
**Vai alla pagina 14 di questo opuscolo!**

## L'UNICORNO

Chi lo ha detto che gli unicorni non esistono?  
Unisci i puntini da 1 a 108 e completa la figura.



## L'ORSACCHIOTTO

Colora gli spazi con il colore indicato e aiuta l'orsacchiotto a prendere forma.



## TROVA LA CHIAVE GIUSTA

**Non si può trovare ciò che non si conosce.**

Oggi però è disponibile una risorsa indispensabile, che può aiutare nella diagnosi precoce delle malattie da accumulo lisosomiale.

Sai qual è?

Scopri lo nel prossimo gioco.

**Non sai rispondere a una domanda?**

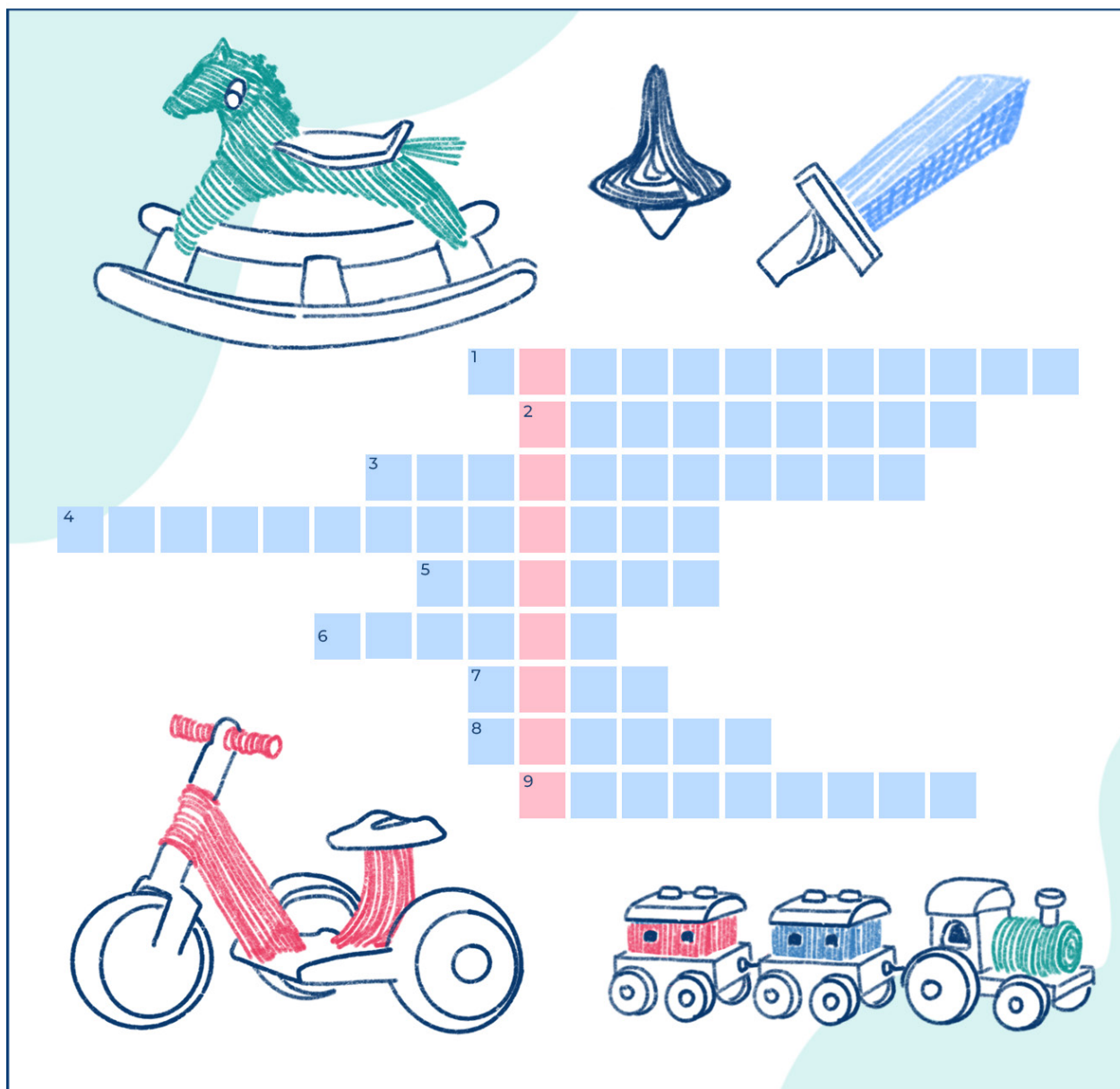
**Non preoccuparti.**

**Visita il sito di campagna!**

**[www.rarochitrova.it](http://www.rarochitrova.it)**

## LA PAROLA NASCOSTA

Completa il cruciverba e scopri la parola misteriosa nella colonna rosa, formata dalle lettere di ogni parola indovinata.



1. Nelle donne, la malattia di Fabry può essere...
2. La malattia di Gaucher colpisce fino a una persona su...
3. La malattia di Fabry dà sintomi renali, cardiaci e...
4. Uno dei primi sintomi della malattia di Fabry.
5. Un sintomo tipico della malattia di Gaucher.
6. La sindrome di Hunter colpisce quasi esclusivamente...
7. La malattia di Gaucher si presenta con tre...
8. La sindrome di Hunter è causata dalla carenza di un...
9. Le malattie di Fabry e Gaucher e la sindrome di Hunter sono patologie...

# LE MALATTIE DA ACCUMULO LISOSOMIALE (LSD): CONOSCKERLE PER COMBATTERLE

Le malattie da accumulo lisosomiale sono una famiglia di circa 50 patologie croniche, rare, di origine genetica, che insorgono nei primissimi anni di vita<sup>1</sup>.

Sono malattie di tipo progressivo che deteriorano nel tempo le funzioni vitali e che se non trattate possono provocare danni gravi e permanenti<sup>2</sup>.

Tra le più conosciute ci sono **la malattia di Gaucher, la malattia di Fabry e la sindrome di Hunter** (anche conosciuta come "mucopolisaccaridosi di tipo II")<sup>1</sup>.

## Ma cosa sono esattamente queste malattie?

Per capirlo, partiamo dalla terza parola del loro nome, ovvero dai **lisosomi**. I lisosomi sono piccoli organi presenti nella cellula che svolgono una serie di funzioni, tra le quali quella, importantissima, di "centri di riciclo": in pratica, sono una sorta di apparato digerente della cellula.

La membrana dei lisosomi racchiude oltre **50 diversi enzimi**<sup>3</sup> che riescono a digerire e metabolizzare sia le molecole che si trovano già all'interno della cellula, sia le macromolecole che si introducono dall'esterno<sup>3</sup>.

Quando uno specifico enzima è difettoso o assente, il processo di degradazione dei prodotti di rifiuto del metabolismo cellulare ne risulta alterato o bloccato<sup>3</sup>: in questo modo, le macromolecole si accumulano e si espandono dentro il lisosoma, provocando un accumulo cellulare.

Da qui l'aumento del volume delle cellule e il danno alle stesse cellule e ai tessuti. La causa del difetto o dell'assenza

di uno degli enzimi contenuti nei lisosomi è una **mutazione genetica**<sup>4</sup>. In tutte queste malattie, normalmente, la patologia insorge quando sono alterati entrambi i geni localizzati sui cromosomi paterno e materno. Nella malattia di Fabry e nella sindrome di Hunter, invece, l'alterazione genetica si trasmette attraverso il cromosoma sessuale X: quindi un padre con gene difettoso può trasmettere la malattia solo alle figlie, mentre una madre con gene difettoso può trasmetterla sia ai figli maschi che alle figlie femmine<sup>4</sup>.

Pur essendo considerate malattie rare, nel loro insieme le malattie da accumulo lisosomiale hanno un impatto notevole: la loro incidenza complessiva è di **1 caso su 7.700 nascite**<sup>5</sup>.

Queste patologie di origine genetica non hanno ancora trovato una cura definitiva. Da qualche anno, però, sono disponibili trattamenti in grado di alleviare segni e sintomi in alcune delle malattie lisosomiali più diffuse, aiutando così i giovani pazienti a preservare la loro qualità di vita.

## Le patologie principali

Le malattie di Fabry e Gaucher e la sindrome di Hunter appartengono alla grande famiglia delle malattie da accumulo lisosomiale ma sono tre patologie molto diverse tra loro.

### LA MALATTIA DI FABRY

La **malattia di Fabry o di Anderson-Fabry** è chiamata così perché venne descritta per la prima volta nel 1898 da William Anderson e Johannes Fabry. La causa di questa malattia è la **carezza o totale mancanza dell'enzima alfa-galattosidasi A**, che ha il compito

di degradare le sostanze grasse, i lipidi, nell'organismo<sup>6</sup>. La carenza o mancanza di questo enzima determina l'accumulo di un particolare tipo di grassi, glicosfingolipidi, che causa diverse manifestazioni cliniche, in particolare cardiache, renali e neurologiche<sup>7,8</sup>. Queste manifestazioni peggiorano progressivamente, con un impatto crescente sulla qualità di vita del paziente. I sintomi della malattia di Fabry sono quasi sempre presenti nei **pazienti di genere maschile** con il gene della malattia; nelle donne la malattia di Fabry generalmente si presenta più tardi, progredisce più lentamente e a volte può rimanere asintomatica<sup>7,8</sup>.

### LA MALATTIA DI GAUCHER

La malattia di Gaucher è la più comune tra le circa 50 malattie da accumulo lisosomiale conosciute: in questa malattia a essere carente o mancante è **l'enzima glucocerebrosidasi**<sup>9</sup>.

I macrofagi si accumulano progressivamente in grande quantità nel fegato, nella milza e nel midollo osseo, alterando la funzione di tali organi e tessuti fino a un danno irreversibile<sup>10</sup>.

Sono state individuate e descritte tre varietà distinte di malattia di Gaucher<sup>6</sup>: la più diffusa è la forma di tipo 1, che riguarda circa il 94% delle diagnosi e può essere caratterizzata da anemia, ingrossamento anomalo della milza e lesioni ossee, ma senza processi di neurodegenerazione che si manifestano invece nella malattia di Gaucher di tipo 2 e di tipo 3<sup>11</sup>.

### LA SINDROME DI HUNTER

Infine, la **sindrome di Hunter**, nota anche come **mucopolisaccaridosi di tipo 2** è caratterizzata dalla carenza di un enzima lisosomiale,

l'iduronato-2-solfatasi, necessario per la degradazione dei **mucopolisaccaridi**<sup>12</sup>.

Cosa sono i mucopolisaccaridi? Sono molecole coinvolte in numerosi processi di regolazione e comunicazione cellulare.

Se l'enzima che dovrebbe degradarli è carente o del tutto mancante, i mucopolisaccaridi si accumulano nelle cellule alterando l'architettura e la funzione delle cellule stesse e dei tessuti<sup>12</sup>.

Organi e apparati perdono la loro funzionalità, dando luogo a un ampio spettro di manifestazioni cliniche croniche e progressive.

Per questa malattia è fondamentale **arrivare alla diagnosi entro i primi 2 anni di vita**: se non si instaura precocemente un trattamento, fin dai 2-3 anni diventa evidente il ritardo psicomotorio<sup>13</sup> che tenderà a peggiorare rapidamente assieme alla comparsa di numerose altre manifestazioni patologiche, anche a carico del sistema nervoso centrale nelle forme più gravi<sup>14</sup>.

Queste tre malattie da accumulo lisosomiale hanno dinamiche, forme e gradi di gravità diversi tra loro.

Tutte però comportano un impatto pesante sulla vita dei giovani pazienti e delle loro famiglie.

Ma, soprattutto, sono accomunate dalla difficoltà di arrivare tempestivamente alla diagnosi, in particolare nelle forme in cui i sintomi sono meno evidenti e specifici.

È importante imparare a conoscere queste malattie e a riconoscerne i sintomi perché, grazie ai progressi delle terapie, la **diagnosi precoce e l'avvio tempestivo di un trattamento** possono migliorare l'aspettativa di vita dei pazienti e, in alcuni casi, salvarla.

# COME ARRIVARE ALLA DIAGNOSI PRECOCE?

Attraverso lo **screening neonatale esteso**<sup>15</sup>. Si tratta di un importante programma di prevenzione sanitaria che permette di diagnosticare al momento della nascita una vasta gamma di malattie congenite. In Italia lo screening è obbligatorio e offerto gratuitamente dal 1992. Oggi il nostro Paese ha la politica di screening neonatale più avanzata in Europa: sono oltre 40 le malattie metaboliche ereditarie incluse nel programma di screening neonatale esteso<sup>15</sup>.

## Perché sono importanti i programmi di screening neonatale?

Perché consentono di diagnosticare tempestivamente le malattie congenite e di instaurare, se disponibili, terapie e trattamenti specifici prima che insorgano i sintomi.

In questo modo, intervenendo prima che la malattia progredisca, si può modificare la prognosi e incidere positivamente sulla qualità di vita dei pazienti, evitando gravi disabilità e, in alcuni casi, anche la morte.

## LSD sono incluse nello screening neonatale esteso?

Nel 2019 lo screening neonatale è stato esteso alle malattie neuromuscolari genetiche<sup>15</sup> e alle immunodeficienze congenite severe.

Attualmente, il panel dello screening neonatale esteso disponibile in Italia, nonostante sia tra i più ampio al mondo, non include le malattie da accumulo lisosomiale.

Per queste malattie **la diagnosi precoce è molto importante** perché sono state messe a punto delle terapie.

Occorre **estendere alle malattie da accumulo lisosomiale** il programma nazionale di screening neonatale esteso come chiedono famiglie, specialisti e Associazioni Pazienti. In questo modo i bambini affetti da queste malattie potranno essere individuati tempestivamente e le terapie potranno essere somministrate ai primi sintomi, o addirittura prima che i sintomi compaiano.

I vantaggi di questa estensione emergono anche dai progetti pilota di screening neonatale delle malattie da accumulo lisosomiale portati avanti in questi anni in alcune regioni italiane, come Veneto e Toscana.





# BIBLIOGRAFIA

- 1 Fuller M, Meikle PJ, Hopwood JJ. Epidemiology of lysosomal storage diseases: an overview. In: Mehta A, Beck M, Sunder-Plassmann G, editors. *Fabry Disease: Perspectives from 5 Years of FOS*. Oxford: Oxford PharmaGenesis; 2006. Chapter 2. PMID: 21290699.
- 2 Sun A. Lysosomal storage disease overview. *Ann Transl Med*. 2018 Dec;6(24):476. doi: 10.21037/atm.2018.11.39. PMID: 30740407; PMCID: PMC6331358.
- 3 Saftig P. Physiology of the lysosome. In: Mehta A, Beck M, Sunder-Plassmann G, editors. *Fabry Disease: Perspectives from 5 Years of FOS*. Oxford: Oxford PharmaGenesis; 2006. Chapter 3. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK11604/>
- 4 Mehta A, Beck M, Linhart A, et al. History of lysosomal storage diseases: an overview. In: Mehta A, Beck M, Sunder-Plassmann G, editors. *Fabry Disease: Perspectives from 5 Years of FOS*. Oxford: Oxford PharmaGenesis; 2006. Chapter 1. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK11615/>
- 5 Peter J. Meikle, PhD *JAMA*. 1999;281(3):249-254. doi:10.1001/jama.281.3.249
- 6 Śnit M, Przytudzka M, Grzeszczak W. Fabry disease - a genetically conditioned extremely rare disease with a very unusual course. *Intractable Rare Dis Res*. 2022 Feb;11(1):34-36. doi: 10.5582/irdr.2021.01132. PMID: 35261850; PMCID: PMC8898388.
- 7 Mehta A, Ricci R, Widmer U, Dehout F, Garcia de Lorenzo A, Kampmann C, Linhart A, Sunder-Plassmann G, Ries M, Beck M. Fabry disease defined: baseline clinical manifestations of 366 patients in the Fabry Outcome Survey. *Eur J Clin Invest*. 2004 Mar;34(3):236-42. doi: 10.1111/j.1365-2362.2004.01309.x. PMID: 15025684.
- 8 Germain DP. Fabry disease. *Orphanet J Rare Dis*. 2010 Nov 22;5:30. doi:10.1186/1750-1172-5-30. PMID: 21092187; PMCID: PMC3009617.
- 9 Grabowski GA. Gaucher disease and other storage disorders. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*. 2012;2012:13-18
- 10 Burrow TA, Grabowski GA. Velaglucerase alfa in the treatment of Gaucher disease type 1. *Clin Investig (Lond)* 2011; 1(2): 285-293
- 11 Martins AM, Valadares ER, Porta G, Coelho J, Semionato Filho J, Pianovski MA, Kerstenetzky MS, Montoril Mde F, Aranda PC, Pires RF, Mota RM, Bortolheiro TC; Brazilian Study Group on Gaucher Disease and other Lysosomal Storage Diseases. Recommendations on diagnosis, treatment, and monitoring for Gaucher disease. *J Pediatr*. 2009 Oct;155(4 Suppl):S10-8. doi: 10.1016/j.jpeds.2009.07.004. PMID: 19765407.
- 12 Martin R, Beck M, Eng C, Giugliani R, Harmatz P, Muñoz V, Muenzer J. Recognition and diagnosis of mucopolysaccharidosis II (Hunter syndrome). *Pediatrics*. 2008 Feb;121(2):e377-86. doi: 10.1542/peds.2007-1350. PMID: 18245410.
- 13 <https://www.osservatoriomalattieare.it/malattie-rare/sindrome-di-hunter-mps-ii/16076-sindrome-di-hunter-le-domande-che-il-pediatra-dovrebbe-porsi-per-la-diagnosi> (Ultimo accesso 22 febbraio 2024)
- 14 Giugliani R et al. Guidelines for diagnosis and treatment of Hunter Syndrome for clinicians in Latin America. *Genet Mol Biol*. 2014;37(2):315-29.
- 15 <https://www.salute.gov.it/portale/saluteBambinoAdolescente/dettaglioContenutiSaluteBambinoAdolescente.jsp?lingua=italiano&id=1920&area=saluteBambino&menu=nascita&tab=3>



INIZIATIVA PROMOSSA DA



CON IL PATROCINIO DI



Insieme sulle tracce delle malattie di Fabry, Gaucher e sindrome di Hunter

"Raro chi trova" è una campagna di sensibilizzazione, promossa da Takeda Italia, nata nel 2021 per accendere i riflettori sulle malattie da accumulo lisosomiale (LSD - lysosomal storage disorders), patologie rare, croniche di origine genetica che si manifestano nei primi anni di vita.

**Bravo**  
**CHITROVA**



[WWW.RAROCHITROVA.IT](http://WWW.RAROCHITROVA.IT)