



# NOTIZIARIO

Anno 2 – Numero 3

Ottobre 2011

## Donazione all'ospedale di Crema

La nostra Fondazione ha finanziato, con una donazione di 26.000 euro, l'acquisto di apparecchiature speciali che doteranno il Centro HHT di uno strumento didattico importante per l'insegnamento delle metodiche diagnostiche e terapeutiche utilizzate per la teleangiectasia emorragica

ereditaria; inoltre, aumenteranno l'efficienza dell'attività clinica consentendo lo scambio continuo di informazioni tra operatori; incrementeranno l'efficacia didattica che il reparto già svolge regolarmente come Scuola avanzata di metodiche ecografiche gastroenterologiche, rivolta a

discenti provenienti da vari centri italiani e stranieri.



Il nostro sito web è: [www.hht.it](http://www.hht.it)

IL CODICE DI ESENZIONE PER LA TELEANGIECTASIA EMORRAGICA EREDITARIA E': **RG 0100**

**5 per mille:**  
Ecco il nostro codice fiscale **91072020331** da indicare nella casella "sostegno alle associazioni" della vostra dichiarazione dei redditi

A luglio 2011, abbiamo finalmente ricevuto la somma di euro **16.107,56** relativa al 5 per mille del 2008

venite a trovarci, siamo anche su **FACEBOOK!**



## La "nostra" dottoressa ...

il 14 Luglio è stato presentato a Palazzo Montecitorio, alla presenza del VicePresidente della Camera On. Antonio Leone, il primo Libro Bianco della Gastroenterologia Italiana, documento ufficiale che esprime la posizione degli Specialisti della Disciplina rispetto ai quesiti cruciali che riguardano l'assistenza alle patologie dell'apparato digerente, che, lo ricordiamo, comprende il tubo digerente, il fegato ed il pancreas. Sono intervenuti oltre a **Ferruccio Fazio, Ministro della Salute**, Giuseppe Palumbo e Gero Grassi, Presidente e Vicepresidente della Commissione Affari sociali della Camera, Angelo Michele Iorio, Presidente della Regione Molise e Vicepresidente della Conferenza delle Regioni e delle Province autonome, Guido Costamagna, Segretario

Fismad (Federazione italiana delle società delle malattie dell'apparato digerente), Santo Monastera, Presidente Aigo (Associazione italiana gastroenterologi ed endoscopisti digestivi ospedalieri), Luigi Familiari, Presidente Sied (Società italiana endoscopia digestiva), Gianfranco Delle Fave, Presidente Sige (Società italiana di gastroenterologia). Tutti i politici intervenuti hanno estremamente valorizzato l'attività della gastroenterologia italiana ed hanno espresso un grande apprezzamento per i dati e le proposte presentate nel **Libro Bianco della Gastroenterologia Italiana**. Questo documento, è il frutto di un grande sforzo unitario, primo nel suo genere, di tutta la Gastroenterologia italiana, nelle sue varie componenti:

circa 150 gastroenterologi di tutte le regioni italiane, appartenenti al mondo universitario o ospedaliero, hanno infatti collaborato con grande entusiasmo e costruttività alla sua stesura. Il comitato editoriale, formato da 9 gastroenterologi ed un epidemiologo, è stato coordinato dalla **Dott.ssa Elisabetta Buscarini, Presidente eletto dell'AIGO**.



(in questa foto Ferruccio Fazio ed Elisabetta Buscarini)

## 9° Convegno Internazionale HHT , Antalya, Turchia

20-24 maggio 2011

cominciamo dai numeri: quasi 400 "report" di studi fatti dagli esperti (medici e scienziati) che, oramai da anni, si dedicano allo studio dell'HHT

Ovviamente non era pensabile di "presentare" tutti 400 gli studi, pertanto durante i quattro giorni del convegno ne sono stati illustrati "solo" una settantina.

Certo si tratta pur sempre di numeri impressionanti: pensare che 150 "esperti" si riunissero (per la nona volta, visto che stiamo parlando del nono congresso mondiale sull'HHT) per scambiare idee, opinioni, pareri, studi su una malattia "rara" ... è davvero incredibile.

Mi sembra importante sottolineare come le persone che si occupano della malattia e la Associazione Internazionale siano riusciti dal 1996 (ricordate che a Crema abbiamo festeggiato l'anno scorso la decima riunione della nostra associazione?) a lavorare insieme; un modello che funziona dunque, la collaborazione tra Associazioni di famiglie, medici e ricercatori!

Ma veniamo ai punti salienti:

- il grosso problema (certamente comune a tutte le malattie rare) è quello della diagnosi. Questo dato sembra "terribile", ma va detto che, come molti di voi sanno, possono passare molti anni dalla comparsa di "un po' di sangue al naso", che di per sé non è proprio una malattia, a situazioni cliniche importanti; è da manuale il fatto che la malattia sia completamente espressa dopo i 40 anni, e questo spiega in parte il lungo intervallo dai primi sintomi alla diagnosi.

Perché una cosa è certa: la conoscenza della malattia è basi-

lare per poterla gestire nel migliore dei modi. Proprio ad una migliore conoscenza della malattia contribuiranno i dati del gruppo italiano HHT-net che la dott. Buscarini ha presentato sull'evoluzione nel tempo delle malformazioni vascolari epatiche dell'HHT, e sulla risposta di tale complicità alle terapie effettuate; questi dati, molto attesi dalla comunità scientifica, permetteranno di prendere decisioni appropriate per la sorveglianza ed il trattamento dei soggetti con HHT con questa complicità (circa la metà dei soggetti HHT).

- la genetica sta facendo passi da gigante e quindi i dati sulle mutazioni relative all'HHT sono sempre più precisi e dettagliati. I nostri genetisti di Pavia, il prof Danesino e la dott.ssa Olivieri, hanno presentato dati interessanti sulla struttura dei geni coinvolti nell'HHT. Oggi è chiaro che esistono molte mutazioni diverse in almeno tre geni differenti e che tutte causano la HHT. Potrebbero esserci altri due geni che se alterati causano sempre ancora la HHT; sono stati cercati con la nuovissima tecnica della "next generation sequencing" ma i primi risultati sono...buco nell'acqua E non sempre si tratta di passaggio della mutazione da padre in figlio, ma anche di nuova insorgenza cosa che, ovviamente, complica la vita perchè manca subito uno dei criteri diagnostici. Quindi anche il mondo medico deve sempre confrontarsi con le novità dei singoli casi (complicandosi la vita!)

- è in corso un nuovo studio legato alle connessioni esistenti (o possibili) tra la dieta e l'HHT. Se qualcuno vuole partecipare (si tratta solo di compilare un questionario evidenziando le

tipologie di cibi che vengono assunti) basta farcelo sapere.

- sono stati presentati i risultati del primo studio randomizzato controllato (cioè il tipo di studio più affidabile) su 118 pazienti trattati con TRANEX. Dato che è un farmaco enorme utilizzato dai soggetti con HHT i risultati dello studio in termini di sicurezza e risultati del Tranex sono molto importanti per la comunità scientifica e per i pazienti. Lo studio Franco-Italiano, a cui ha partecipato il centro HHT di Crema, ha dimostrato che il Tranex ottiene significativo miglioramento delle epistassi nel 20 per cento dei pazienti. Lo studio condotto su 354 mesi di trattamento non ha mostrato effetti collaterali del Tranex.

- sono stati illustrati i meccanismi di azione della talidomide nell'HHT, cioè la sua azione di "stabilizzazione vascolare", che la rende potenzialmente molto efficace per il trattamento dei sanguinamenti, naturalmente in casi molto selezionati.

- alcuni gruppi hanno riportato i loro risultati nell'utilizzo del BEVACIZUMAB, farmaco correntemente usato per la cura dei tumori, e che è stato proposto al di fuori delle indicazioni ufficialmente riconosciute ("off-label") per il trattamento delle malformazioni vascolari nell'HHT. Durante il convegno di Antalya sono stati riportati dai gruppi di Lyon, Bari, Nord-America, Oslo i risultati su circa 50 pazienti in totale. Andando su wikipedia, troviamo: "Il bevacizumab in commercio con il nome Avastin, della Genentech/Roche è un farmaco che blocca la crescita di nuovi vasi sanguigni (angiogenesi). E' usato per il trattamento di varie forme tu-

morali, tra cui quelli del colon-retto, del polmone e del rene, e in alcune malattie degli occhi. Bevacizumab è un anticorpo monoclonale umanizzato che si lega al fattore vascolare di crescita endoteliale (VEGF-A). Il VEGF-A è un segnale chimico che stimola l'angiogenesi in una varietà di malattie, in particolare nei tumori e nella proliferazione retinica degli occhi dei diabetici. Il Bevacizumab è stato il primo inibitore dell'angiogenesi clinicamente disponibile negli Stati Uniti." Per ora quindi siamo ancora in una fase molto preliminare di sperimentazione nell'HHT, i risultati sembrano davvero buoni, purtroppo in tutti i casi riportati ad Antalya c'è stata recidiva dei sintomi e dei sanguinamenti dopo la sospensione del farmaco. Inoltre

va segnalato che gli effetti collaterali possono essere importanti, e che il farmaco ha un costo molto elevato. Ci vorranno ancora tempo e studi di alta qualità (randomizzati controllati) per valutare se possa essere usato e in quali casi di HHT.

- in coda al meeting vi è stata una riunione in cui sono stati elencati i farmaci di cui oggi si parla per fare uno schema in cui indicare per ogni farmaco quali sono le evidenze sperimentali, nell'animale, nell'uomo, la tossicità, l'effetto generale o organo specifico; di nuovo molto lavoro a piccoli passi ma è l'unico modo per procedere e procedere bene

Per finire: molte le presentazioni sull'uso

dei vari mezzi diagnostici e sui risultati di terapie con laser, ma niente di eccezionalmente nuovo.

Molto ancora il lavoro sui modelli animali di topo, povere bestie, se vedete un topo in giro dategli un pezzetto di formaggio il loro contributo involontario allo studio della malattia è importante!

Soprattutto, guardando le cose in generale, mi sembra importante notare come questa volta si sia parlato di terapia con farmaci molto più di altre volte.

Paolo

(un grazie a Cesare Danesino e Elisabetta Buscarini per il contributo alla preparazione di questo piccolo "reportage")

## 16° convegno Telethon, Riva del Garda

7-9 marzo 2011

ormai è un classico: il Presidente di Telethon (Luca Cordero di Montezemolo) ama ripetersi ed i paragoni tra la squadra vincente della Ferrari e quella altrettanto combattiva di Telethon non sono mancati nemmeno stavolta.

Nel suo discorso di apertura del sedicesimo convegno scientifico di Telethon (convegno che si svolge proprio in questi giorni a Riva del Garda) ci ha spiegato come la formula vincente (anche nella lotta alle malattie genetiche) sia quella della collaborazione.

Così come per rendere vincente la "sua" Ferrari, sono necessarie sette squadre di tecnici (una squadra cura l'aerodinamica, un'altra il motore, un'altra le gomme ... e via così) il cui scopo comunque è quello di un unico risultato (la vittoria finale), anche nel mondo Telethon biso-

gna lavorare tutti insieme: dai ricercatori (anche se, in conseguenza dei tagli ai finanziamenti, le possibilità offerte dal mondo della politica alla ricerca sono sempre meno), ai volontari, dai comitati scientifici, al personale telethon ma, soprattutto, contando sul contributo delle associazioni dei malati.

Nell'ambito di questo sedicesimo convegno scientifico, infatti, sono state invitate anche le associazioni dei malati (dando vita, così, al secondo convegno delle associazioni amiche di Telethon).

Un programma interamente dedicato alle associazioni "amiche" ha visto così, finalmente, la luce.

C'era anche uno spazio riservato alla presentazione delle singole associazioni (nella foto, il nostro "angolino!")

Grazie alla presenza dei rappresentanti di un centinaio di associazioni, il rapporto con Tele-

thon si è fatto molto più stretto. Diamo un po' di numeri?

A vent'anni dalla sua costituzione, Telethon ha raggiunto questi risultati

Finanziamenti destinati alla ricerca: euro 326.688.915

Progetti di ricerca finanziati: 2288

Malattie genetiche studiate: 454

Ricercatori che hanno meritato un finanziamento: 1427

Pubblicazioni scientifiche su riviste internazionali: 7753

Ho anche scoperto che per quella particolare malattia genetica (Telangiectasia Emorragica Ereditaria) che mi vede ricoprire la carica di presidente dell'associazione dei pazienti (fondazione italiana "HHT", Onilde Carini), Telethon ha finanziato 2 progetti, per un finanziamento totale di euro 166.299.

Paolo Federici

## E se non si trova la mutazione?

Abbiamo detto più volte nelle riunioni con le Famiglie quanto sia importante identificare la mutazione che causa la HHT, o nel gene ENG o nel gene A-CVRL1.

Trovare la mutazione ci permette:

- (1) la conferma della diagnosi,
- (2) di avere importanti informazioni sulla clinica della malattia (le fistole polmonari sono più probabili se la mutazione è in ENG)
- (3) di identificare tutti i familiari a rischio di aver ereditato la mutazione, anche se totalmente asintomatici
- (4) di chiarire nella famiglia chi abbia ereditato la mutazione, e chi invece abbia ereditato la copia "normale" del gene.

"Se non si trova la mutazione" possiamo distinguere due situazioni completamente diverse:

1) non viene identificata la mutazione nel familiare (figlio, fratello ecc.) di una persona con HHT e mutazione nota e ben definita. In questo caso, la persona che è dimostrata non avere ereditato la mutazione può essere rassicurata sul fatto che non svilupperà la malattia, e quindi non avrà epistassi né alcuna delle altre possibili complicazioni (fistole arterovenose epatiche, polmonari ecc). Inoltre non a-

vendo la mutazione, non ha alcun rischio di trasmetterla ai figli.

2) non viene identificata la mutazione in una persona per la quale è stata formulata la diagnosi clinica di HHT. Come interpretare il risultato? Come procedere?

Abbiamo diverse possibilità:

- a) rivedere i dati clinici, è possibile che in base ai criteri di Curaçao la diagnosi fosse solo "possibile", in questo caso la diagnosi non è confermata; questo è rilevante per la gestione clinica della persona, viene meno l'indicazione a ripetere i controlli clinici nel tempo, e per la famiglia, non essendo confermata la diagnosi, non è confermato il rischio per i figli di aver ereditato la mutazione e di poter in futuro sviluppare i segni della malattia.
- b) usare altri metodi di analisi: la analisi per sequenza è il metodo di routine usato in tutto il mondo, ma in una piccola percentuale di casi con diagnosi certa (4 criteri di Curaçao), applicare altri metodi (es. MLPA) che non fanno parte della routine può far scoprire grosse perdite o duplicazioni di parti del gene, che non possono essere visti con i metodi di routine.
- c) cercare altri geni non ancora noti; ormai da anni è stata suggerita la presenza di altri due

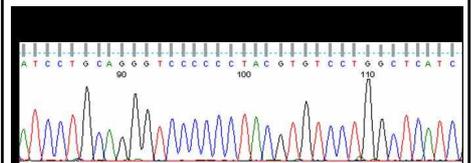
geni, ma nessuno è riuscito ancora ad identificarli. Esistono davvero??

Come sempre per risolvere questi problemi è fondamentale la collaborazione tra chi è responsabile del lavoro clinico e chi fa il lavoro di ricerca delle mutazioni, e la disponibilità dei pazienti e delle famiglie a fornire nuove informazioni cliniche o a sottoporsi a controlli di follow up.

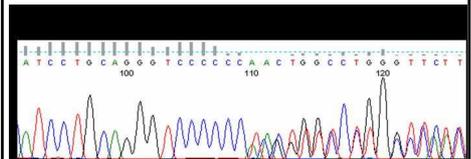
Per nostra fortuna, la mia esperienza è che nell'ambito della HHT, la collaborazione sia ottima!

Cesare Danesino  
Università di Pavia

*Sequenza normale*



*Sequenza mutata*



*(segue dalla prima pagina)*

**Ecco le fotografie del nuovo macchinario donato dalla nostra associazione all'ospedale di Crema:**

