

A cura di
Raffaella Campaner e Carlo Gabbani

Conoscenze singolari

Il ruolo del caso clinico nelle scienze biomediche

Carocci editore Biblioteca di testi e studi

BIBLIOTECA DI TESTI E STUDI / 1836

FILOSOFIA

I lettori che desiderano
informazioni sui volumi
pubblicati dalla casa editrice
possono rivolgersi direttamente a:

Carocci editore

Viale di Villa Massimo, 47
00161 Roma
telefono 06 / 42 81 84 17

Siamo su:
www.carocci.it
www.facebook.com/caroccieditore
www.instagram.com/caroccieditore

Conoscenze singolari

Il ruolo del caso clinico nelle scienze biomediche

A cura di
Raffaella Campaner e Carlo Gabbani

Carocci editore Biblioteca di testi e studi

Volume pubblicato con il contributo del Dipartimento di Filosofia
dell'Alma Mater Studiorum – Università di Bologna

1ª edizione, luglio 2026
© copyright 2026 by
Carocci editore S.p.A., Roma

Redazione e impaginazione: Studio Agostini, Roma

Finito di stampare nel luglio 2026
dalla Litografia Varo (Pisa)

ISBN 978-88-290-3664-6

Riproduzione vietata ai sensi di legge
(art. 171 della legge 22 aprile 1941, n. 633)

Senza regolare autorizzazione,
è vietato riprodurre questo volume
anche parzialmente e con qualsiasi mezzo,
compresa la fotocopia, anche per uso interno
o didattico.

14
Casi clinici e patologie rare*

di *Laura Mazzanti***, *Emanuela Scarano**** e *Federica Tamburrino*****

14.1
Che cosa è una "patologia rara"?

Le malattie rare (MR) sono definite tali sulla base di una bassa prevalenza nella popolazione. Il Parlamento europeo ha posto un limite non superiore a 5 casi su 10.000 persone. La rarità comporta scarsa disponibilità di conoscenze scientifiche e difficoltà nell'ottenere una diagnosi appropriata, con lunghi tempi di latenza tra esordio della patologia, diagnosi appropriata e trattamento adeguato, che spesso incidono negativamente sulla prognosi della condizione.

Pur essendo pochi i soggetti portatori di una condizione, meno di 1 su 2.500, le MR sono molto numerose e superano le 10.000 secondo studi recenti. Più di 1 milione di persone in Italia hanno una MR, circa 30 milioni, se non più, sono i malati rari in Europa e fino a 300 milioni nel mondo. Secondo l'Organizzazione mondiale della sanità (OMS) le MR colpiscono il 3% della popolazione mondiale. Tra il 40% e l'80% di queste condizioni ha una eziologia genetica. La numerosità dei soggetti portatori di una MR riconosciuta è in continua crescita grazie al progredire della scienza e della ricerca genetica e per la migliore assistenza medica; molte MR possono avere una aumentata aspettativa di vita.

Le MR sono poco conosciute e spesso difficilmente diagnosticabili; per ottenere una diagnosi possono trascorrere, dalla comparsa dei primi segni, anche 20 o 30 anni o addirittura un'intera vita. Per molti malati, ancora

* Le autrici ringraziano i pazienti con MR e le loro famiglie che con il loro coraggio e la loro collaborazione, ci stimolano e rendono la ricerca e la cura sulle malattie rare una sfida possibile. Ringraziano inoltre l'associazione di promozione sociale "Fiori di Campo" per il costante supporto ai bambini e a tutto lo staff del Centro Malattie Rare della Pediatria dell'IRCCS Azienda Ospedaliero-Universitaria di Bologna.

** Università di Bologna.

*** IRCCS Azienda Ospedaliero-Universitaria di Bologna.

**** IRCCS Azienda Ospedaliero-Universitaria di Bologna

oggi, la diagnosi resta un miraggio e questo accade in circa il 50-60% dei casi (Baldovino *et al*., 2025). Prima viene riconosciuta la malattia e prima si possono iniziare le cure contrastandone lo sviluppo e limitando i danni maggiori per il paziente. Si calcola che circa nel 40% dei casi si abbia inizialmente una diagnosi errata alla quale può seguire una terapia sbagliata e molte volte dannosa.

Il 70% delle MR si manifesta in età pediatrica e molte sono già evidenti alla nascita o nella prima settimana di vita. Nella metà dei casi l'esordio avviene nei primi due anni. Di questi bambini si occupa prevalentemente la mamma con il carico assistenziale che ne consegue. In età pediatrica le MR che si manifestano con maggiore frequenza sono le malformazioni congenite (45%).

Le MR congenito-malformative rappresentano una parte meno numerosa delle MR, ma estremamente importante sul piano clinico-diagnostico e sono associate a segni *dismorfici*.

La maggior parte delle MR ha origine genetica, circa l'80%, di cui il 72% di natura mendeliana, il 7% da sbilanciamento cromosomico e l'1% di origine multifattoriale.

Per quanto riguarda le malattie ultra-rare parliamo di una frequenza inferiore a 1/200.000. Secondo una stima dell'OMS rappresentano il 10% delle patologie umane note. Se poi pensiamo che alcune malattie ultra-rare colpiscono singoli nuclei familiari, le difficoltà diagnostiche risultano ancora più evidenti.

È la rarità che rende difficile il loro riconoscimento; infatti, un aforisma attribuito a Goethe recita "l'occhio vede solo ciò che la mente conosce". Per diagnosticare una MR sono necessarie esperienza di condizioni rare e una buona conoscenza delle varianti di normalità. Lo studio e l'aggiornamento costante sono fondamentali. Queste patologie coinvolgono numerose aree della medicina e, data la loro natura complessa e multisistemica, richiedono un approccio integrato e competenze trasversali e multidisciplinari atte a riconoscere, seguire e curare le varie anomalie presenti nell'individuo (Hall, 1993).

L'esame clinico, definito anche *valutazione del fenotipo* o *esame dismorfologico*, permette di avanzare il sospetto diagnostico iniziale di MR. Il primo step dell'esame del paziente è sempre l'anamnesi, con un'attenta ricerca della consanguineità, includendo la storia prenatale, post-natale e le tappe dello sviluppo psicomotorio. Molto utili sono anche le fotografie dei familiari nelle diverse epoche di vita e naturalmente del paziente stesso. L'esame dismorfologico è primariamente una specialità visiva, che rileva le

anomalie rispetto al normale configurarsi del corpo umano. È necessario diventare osservatori accurati e attenti, capacità che si acquisisce nel tempo sviluppando il senso delle proporzioni, della simmetria e della posizione. La valutazione del fenotipo del soggetto in esame, accanto a una particolare abilità di osservazione, richiede molta pazienza. È necessario fissare le immagini e "imprimerle nell'occhio della mente" in modo da richiamarle per un confronto quando necessario. L'osservazione va accompagnata a un'accurata descrizione. È importate eseguire una valutazione *in toto*, poi entrare nella descrizione dei minimi particolari, come con lo zoom di una macchina fotografica. Il sospetto clinico va confermato o rifiutato da misurazioni precise, definite valutazioni auxo-antropometriche. Uno dei dogmi del dismorfologo è: "Non dare mai un giudizio clinico su di un parametro misurabile senza averlo misurato". I segni osservati vanno poi interpretati, categorizzati tenendo conto che, come già riportato, "l'occhio vede solo ciò che la mente conosce".

All'esame clinico seguono le indagini di laboratorio, quelle di imaging e naturalmente i test genetici. Abbiamo oggi a disposizione avanzati strumenti diagnostici, quali l'NGS (*Next-Generation Sequencing*) o addirittura l'analisi di tutti i geni noti, che compongono il genoma umano. L'esoma o l'analisi di tutti i geni facilitano la diagnosi su vasta scala, permettendo in una singola analisi la valutazione di molti geni (Hennekam, Biesecker, 2012; International Human Genome Sequencing Consortium, 2004; Nambot *et al*., 2018), per cui l'esame clinico potrebbe sembrare superato. Tuttavia, anche con l'uso di queste avanzate metodiche diagnostiche, la valutazione genetico-clinica rimane essenziale ed è oggi utilizzata non solo per avviare il processo diagnostico, ma anche per confermare i risultati del test genomico. La biologia è molto complessa e i fenotipi possono essere causati dall'azione di numerosi geni con influenze epigenetiche e dell'ambiente. Nell'era della medicina genomica l'integrazione tra le ipotesi di sindromologi esperti e i risultati dell'NGS è molto produttiva per la ricerca e la medicina traslazionale.

In *dismorfologia* ci sono concetti importanti di cui tenere conto (Hall, 1993). Innanzitutto la variabilità del fenotipo: una sindrome genetico-malformativa è caratterizzata da un insieme di segni che ne permettono la diagnosi; ciascun segno si può presentare con un diverso grado di espressività, tanto da non rendere riconoscibile la condizione, e l'analisi genomica può permetterci di unire o splittare le diverse condizioni.

Un altro aspetto da considerare nella valutazione clinica dei segni dismorfico-malformativi è la possibilità che la loro espressività possa modifi-

carsi con l'età: alcune condizioni diventano più evidenti nel tempo, mentre altre condizioni genetiche, come la sindrome di Noonan, tendono a ridurre l'espressività dei segni con gli anni; spesso i genitori di bambini affetti, pur essendo portatori della sindrome, possono non essere riconoscibili come tali.

Al fine di giungere a una diagnosi, la valutazione da parte di esperti sindromologi può oggi avvalersi anche del supporto dell'intelligenza artificiale (IA), utilizzando strumenti digitali basati su riconoscimento facciale e database clinici. Uno di questi dispositivi è la tecnologia *Face2Gene*, basata sul riconoscimento dei tratti facciali, che può aiutare a formulare ipotesi diagnostiche e a modulare le strategie di analisi genetica, suggerendo test aggiuntivi o restringendo il campo delle indagini. Si tenga conto che alcune condizioni possono non avere chiari segni distintivi; in questi casi l'IA può contribuire ad aumentare le ipotesi diagnostiche e quindi il numero delle condizioni riconosciute (Ozcelik *et al.*, 2024). Gli strumenti digitali possono inoltre contribuire a ridurre i *bias* interpretativi dei clinici, in parte legati alla loro familiarità solamente con alcune condizioni genetiche, e quindi a oggettivare maggiormente l'analisi clinica.

Ma perché le MR sono così importanti? Le MR sono un laboratorio di ricerca e portano benefici e ricadute anche sulle malattie comuni; una parte significativa delle conoscenze della medicina è arrivata proprio dallo studio delle MR, come già sosteneva nel Seicento William Harvey, medico fisiologo inglese. Harvey si laureò in medicina a Padova nel 1602; in Inghilterra aderì al Royal College of Physicians ed esercitò la professione medica presso il St Bartholomew's Hospital. Affermava: «La natura non è solita mostrare più apertamente i suoi misteri segreti se non nei casi in cui rivela le tracce del suo operato al di fuori dei sentieri battuti; e non c'è modo migliore per promuovere la corretta pratica della medicina che dedicare la nostra mente alla scoperta della legge ordinaria della natura, attraverso l'attenta indagine dei casi di forme rare di malattia» (dalle *Harvey's Observation* del 1657, p. 15, cit. in IOM, 2010). Harvey applicò lo studio osservazionale alla medicina, influenzato dalla scuola padovana e da Galileo Galilei, e aprì la strada alla medicina basata sull'evidenza.

Le MR rimangono un'area molto speciale, ma poco conosciuta della medicina. È quindi estremamente importante occuparci di esse. Giungere a una diagnosi in un soggetto con una MR significa isolare la malattia, significa darle un nome: diagnosi, in qualche modo, significa SPERANZA. Una diagnosi precoce è cruciale per poter identificare un possibile percorso di cura, migliorare la qualità di vita e dare una identità a questi pazienti.

Per ciò che riguarda la terapia, nonostante gli sforzi compiuti negli ultimi anni da ricercatori e decisori politici, attualmente solo una minima parte di queste patologie dispone di cure realmente efficaci e solamente un 5% circa ha una cura specifica.

Sono oggi in atto studi preclinici e clinici al fine di supportare lo sviluppo di prodotti di terapia avanzata: terapie geniche, cellulari e tissutali. I farmaci per le MR vengono definiti "farmaci orfani", poiché le aziende farmaceutiche hanno scarso interesse a svilupparli, dato il numero molto ridotto di pazienti cui sono destinati (Santi Laurini *et al.*, 2025). Le agenzie regolatorie internazionali hanno stabilito degli incentivi che possano renderne più remunerativa la loro produzione. In Europa i "farmaci orfani" sono registrati con procedura centralizzata dall'agenzia europea EMA, e dopo l'autorizzazione centralizzata possono essere commercializzati su tutto il territorio europeo. A livello nazionale viene poi decisa la loro rimborsabilità e il prezzo viene concordato con le aziende. Nonostante quest'ultimo rimanga sempre molto elevato, l'Italia è ai primissimi posti in Europa per numero di "farmaci orfani" rimborsati, e cioè resi disponibili ai pazienti in maniera totalmente gratuita.

14.2
Multidisciplinarietà e *gold standard* nell'approccio alle patologie rare

Le MR sono patologie complesse, che interessano contemporaneamente molti organi e distretti corporei e si presentano con quadri clinici sovente multisistemici. Pertanto, richiedono l'intervento coordinato di numerosi specialisti e un approccio globale multidisciplinare, con percorsi diagnostici e di follow-up assai articolati (Douzgou *et al.*, 2014; Vasudevan, Suri, 2017). Il riconoscimento e la conseguente presa in carico devono quindi essere "affidati" a diversi campi della medicina. Sono necessari il coordinamento e l'ottimizzazione di una rete specialistica fra le strutture che si interessano dei diversi aspetti delle singole patologie.

Le MR si differenziano per l'organo maggiormente colpito: si distinguono quindi quelle neurologiche, quelle oncologiche, le cardiologiche, le renali, quelle che colpiscono le ossa ecc. Lo specialista della patologia d'organo preminente funge da coordinatore degli interventi richiesti alla presa in carico globale del paziente in oggetto e può coinvolgere più specialità contemporaneamente. Deve essere in grado di attivare una circolarità del-

le informazioni sul paziente e con il paziente, assieme agli altri specialisti. I singoli pareri messi a confronto possono dare risultati insperati al fine di giungere a una diagnosi e attivare un follow-up personalizzato. Va ricordato che i pazienti con MR sviluppano spesso complicanze mai riportate nei casi precedentemente descritti.

I percorsi diagnostico-terapeutici per i soggetti con MR sono spesso resi maggiormente complicati dall'esiguo numero di strutture sanitarie e operatori sanitari (spesso con distribuzione non omogenea sul territorio nazionale) in grado di fornire risposte soddisfacenti ai bisogni di salute di questi pazienti.

Per queste patologie la risposta deve essere di alto livello qualitativo, per cui è necessaria un'assistenza ultraspecialistica; si intende con ciò il possesso e l'utilizzo di conoscenze che vanno oltre la formazione medica sul piano teorico (le MR spesso non sono trattate sui libri di medicina) e l'esperienza clinica di base. La diagnosi di MR richiede competenze specifiche multidisciplinari atte a riconoscere, seguire e curare le varie anomalie presenti nell'individuo, e a effettuare un accurato screening famigliare (Hall, 1993). Le reti di consulenza vanno attivate su scala locale, nazionale, europea e globale, supportate da strumenti tecnologici e informatici. I centri clinici esperti devono collaborare con piattaforme di diagnostica genomica e diagnostica avanzata per immagini strumentale e laboratoristica.

Dalla fine degli anni Novanta le MR sono state considerate dall'Unione Europea (UE) un ambito prioritario della sanità pubblica, in cui la cooperazione tra i paesi è essenziale ed è sostenuta da specifiche norme e iniziative comunitarie, che si sono realizzate a livello nazionale ed internazionale.

A livello nazionale l'Istituto superiore di sanità (ISS) ha istituito il Centro nazionale malattie rare (CNMR) che è sede del Registro nazionale MR. Successivamente, con il D.M. 279/2001[1], sono state individuate le malattie e i gruppi di MR con uno specifico codice, per i quali è stato riconosciuto il diritto all'esenzione dalla partecipazione al costo per le correlate prestazioni di assistenza sanitaria con l'individuazione da parte delle Regioni di presìdi accreditati per la diagnosi e la cura. Nel gennaio 2017[2] sono stati definiti nuovi LEA allargando l'elenco delle MR con diritto all'esenzione. Ogni Regione italiana ha poi applicato in maniera autonoma il decreto.

1. D.M. del 18 maggio 2001, n. 279, *Regolamento di istituzione della Rete nazionale delle malattie rare e di esenzione dalla partecipazione al costo delle relative prestazioni sanitarie*, in *Gazzetta Ufficiale*, n. 160, 12 luglio 2001.

2. D.M. del 12 gennaio 2017, n. 15, *Definizione e aggiornamento dei livelli essenziali di assistenza,* in *Gazzetta Ufficiale*, n. 65, 18 maggio 2017.

La Regione Emilia-Romagna, ad esempio, ha applicato il modello delle reti Hub & Spoke dedicate a singole patologie o a gruppi di patologie, identificando i centri altamente specializzati nel campo delle MR, in cui è concentrata la casistica e l'*expertise*, collegati in rete fra loro. Vengono quindi definiti percorsi diagnostico-terapeutici condivisi per offrire una diagnostica e un'assistenza il più possibile omogenea ai pazienti. Il ministero della Salute ha istituito uno strumento di programmazione e pianificazione centrale nell'ambito delle MR mediante il Piano nazionale delle malattie rare (PNMR), rinnovato per il 2023-26.

A livello internazionale, nel 2017, la Commissione europea ha lanciato una call per lo sviluppo di reti di riferimento europee per le MR, gli ERNs (*European Reference Networks*), tra gli Stati membri per l'applicazione dei diritti dei pazienti nell'assistenza sanitaria transfrontaliera. Gli ERNs sono network di centri di *expertise* prestatori di cure sanitarie, con un'organizzazione che supera i confini del singolo Stato. La collaborazione tra gli Stati membri dell'UE può, infatti, fornire un valido supporto alla condivisione di *expertise*, assicurando lo scambio di conoscenze tra professionisti. Il ministero della Salute ha aderito alla call e il nostro paese ha ricevuto l'approvazione per la partecipazione alle reti di riferimento europee. Per le MR con disabilità intellettuale si è costituita la rete ERN ITHACA, focalizzata su disabilità intellettiva, telemedicina, autismo e anomalie congenite, che condivide il proprio ampio ambito di attività con altre reti *ERNs*. È formata da Dipartimenti di Genetica medica o di Pediatria in oltre 25 paesi. Il network partecipa a numerosi progetti, call di ricerca e iniziative che includono workshops, attività educative, disseminazione, un registro pazienti e collabora con più di 50 associazioni pazienti provenienti da 20 paesi. Il Centro MR della Pediatria del Policlinico di S. Orsola, hub della rete Hub&Spoke MR pediatriche della Regione Emilia-Romagna, è stato riconosciuto nella rete ERN ITHACA sin dalla sua istituzione.

14.3
Importanza reale e percepita del *labelling*, il problema degli "orfani di diagnosi"

Le MR, ribadiamo, sono difficili da diagnosticare e i soggetti portatori spesso restano senza diagnosi per anni, a causa di un insieme di sintomi poco noti e la scarsa familiarità dei medici con tali condizioni.

Ottenere una diagnosi precisa può essere un percorso lungo e complesso. Anche quando la condizione viene riconosciuta come rara, circa il 30% dei pazienti resta senza una definizione clinica chiara. Questa percentuale può salire fino al 40-50% nei bambini con quadri clinici complessi, disabilità intellettiva o caratteristiche morfologiche particolari. Non poter dare un nome alla propria malattia costringe i pazienti e le loro famiglie ad affrontare un percorso estremamente difficile. Essi vivono nell'incertezza, senza poter conoscere l'evolvere del proprio stato di salute o individuare il trattamento più adeguato e senza possibilità di accedere a cure sperimentali o evitare cure inappropriate e dannose.

I soggetti con una MR "orfana di diagnosi" sono costretti ad affrontare sfide molto amplificate e il senso di una immensa solitudine rispetto a quelli con una MR già diagnosticata. Ottenere una diagnosi di MR con un nome preciso può sbloccare l'accesso ai trattamenti e a un'assistenza medica e sociale efficace. Ricevere una diagnosi giusta e accurata, anche quando non è disponibile un trattamento, aumenta le opportunità per i malati di pianificare il proprio futuro. Nei casi più rari l'accesso a cure adeguate può richiedere lunghi viaggi o persino trasferimenti, poiché solo pochi specialisti possiedono l'esperienza necessaria. L'accesso alle nuove tecnologie, in particolare il sequenziamento dell'*esoma in trio*, e cioè l'esame genetico che analizza insieme il DNA del bambino e quello dei genitori, può essere molto utile per identificare nuovi geni (Marwaha, Knowles, Ashley, 2022), ma non sempre è sufficiente per raggiungere la diagnosi. Nonostante le differenze cliniche tra le varie patologie, le conseguenze dell'essere portatori di una MR non diagnosticata sulla vita quotidiana sono spesso simili: isolamento, difficoltà emotive, elevati costi economici, difficoltà nell'ottenere informazioni utili e la necessità di orientarsi in un contesto medico nuovo e complesso.

In ogni paese dovrebbero essere sviluppati e sostenuti programmi specifici dedicati alle MR senza diagnosi, in quanto spesso i pazienti rimangono invisibili e vulnerabili, mentre è necessario garantire loro un accesso tempestivo ed equo alla diagnosi e al supporto sociale. Indispensabile è quindi una collaborazione a livello nazionale e internazionale tra centri di eccellenza per lo scambio di linee guida etiche, protocolli, pratiche e dati genetici e fenotipici. A questo scopo esistono aree dedicate nell'ambito delle reti europee, quali, come abbiamo visto, la ERN ITHACA, ma anche associazioni pazienti e famiglie molto attive in rete che contribuiscono alla condivisione di informazioni diffondendole attraverso i social media. Il raggiungimento di una diagnosi di certezza permette al paziente e quindi

alla sua famiglia di potersi iscrivere a una di tali associazioni e quindi di poter condividere con altri la propria condizione e le problematiche che ne derivano.

14.4
La dialettica individuo/gruppo nelle patologie rare

La descrizione di casi individuali unici può essere molto importante per comprendere fenomeni complessi e in alcuni casi permettere di identificare una nuova condizione in cui includere più pazienti che possono così ricevere una diagnosi.

Esistono riviste dedicate alla descrizione di singoli *case reports* e quindi alla descrizione di nuovi fenotipi o manifestazioni fenotipiche combinate di condizioni genomiche diverse. Chi si dedica allo studio e quindi alla diagnosi di condizioni genetiche rare deve essere aperto e attento a cogliere nuove varianti. Gli studi su casi singoli sono molto utili e possono consentire, attraverso il riconoscimento di somiglianze con condizioni già note, di definire meglio caratteristiche o di stabilire confini. Quando sono progettati con rigore, gli studi su un caso singolo possono rappresentare un approccio sperimentale molto utile in diverse situazioni, anche quando le risorse dei ricercatori sono limitate, le condizioni studiate sono rare oppure si vogliono valutare gli effetti di interventi nuovi o costosi, in particolare nella riabilitazione (Lobo *et al.*, 2017).

Nelle MR, quello tra individuo e gruppo si configura come un rapporto dinamico e dialettico. Dinamico, perché il sapere clinico nasce dal singolo caso, si struttura progressivamente nel confronto con altri pazienti e si modifica nel tempo, per poi ritornare al singolo in forme sempre più articolate. Dialettico, perché questo movimento è attraversato da una tensione costitutiva tra universalità e unicità, tra appartenenza a una categoria diagnostica e irriducibilità dell'esperienza individuale.

È l'esperienza individuale a rendere riconoscibile la malattia, a sollecitare il confronto con casi analoghi e a consentire la progressiva definizione di una categoria diagnostica. Questo passaggio dal singolo al gruppo, tuttavia, non è né lineare né definitivo: ogni paziente, pur inserito in una cornice nosologica condivisa, continua a esprimere elementi di singolarità che possono discostarsi in modo significativo dal profilo medio del gruppo di riferimento.

L'appartenenza a un gruppo di pazienti, se da un lato offre riconoscimento e possibilità di condivisione, dall'altro può entrare in tensione con l'identità personale, generando una distanza rispetto a rappresentazioni standardizzate della malattia. Il rischio è quello di ridurre la complessità dell'esperienza individuale a un modello astratto, perdendo di vista la soggettività del paziente.

In questo quadro, il gruppo non rappresenta una semplice somma di casi, né il singolo può essere pienamente compreso attraverso modelli standardizzati. È proprio nella tensione tra questi due poli che si genera conoscenza: il singolo contribuisce alla costruzione del sapere collettivo, mentre il gruppo offre strumenti interpretativi che non esauriscono, ma interrogano continuamente, la singolarità del paziente. Riconoscere questo rapporto dinamico e dialettico consente di superare una visione riduttiva della cura, orientando la pratica clinica dalla terapia della malattia verso una autentica terapia del paziente.

In questa prospettiva, la medicina delle MR si configura come un processo in continuo divenire, nel quale universalità e unicità non si escludono, ma si ridefiniscono reciprocamente. La conoscenza nasce dal singolo, si struttura nel gruppo e ritorna al singolo in forme sempre più consapevoli, alimentando un progresso che è insieme clinico, scientifico e umano.

14.5
La nascita di una "nuova" patologia rara: una storia (dalla sindrome di Noonan alla sindrome Noonan-like, alla Mazzanti Syndrome...)

La descrizione di *casi individuali unici* può essere molto importante per comprendere fenomeni complessi e in alcuni casi permetterci di identificare una nuova condizione in cui includere più pazienti che possono così ricevere una diagnosi.

Dopo aver introdotto il tema MR e aver sottolineato l'importanza della valutazione dei singoli segni fenotipici per la diagnosi, pensiamo sia di utilità descrivere come dallo studio di un singolo paziente si possa giungere alla diagnosi di una nuova condizione. Nell'esame delle MR dobbiamo adattare le nostre conoscenze generali alle specificità di quel paziente.

A questo proposito, nella descrizione del paziente che sospettiamo possa essere portatore di una MR, è importante riuscire a identificare i segni e i sintomi che a nostro parere sono specifici per l'inclusione in questa nuo-

va condizione e quelli, invece, che possono variare da paziente a paziente pur potendolo includere nella stessa condizione.

La parte che segue è narrata in prima persona, in quanto riporta una vicenda vissuta direttamente dalla prima autrice di questo capitolo.

Essendo molto interessata a fare ricerca nel campo delle MR, più di 20 anni fa frequentavo come Visiting Scientist un centro di Genetica clinica negli Stati Uniti per completare la mia formazione di pediatra ricercatrice. Qui ho incontrato Marco – il nome naturalmente è di fantasia –, un bambino di due anni e mezzo, che veniva dall'Italia. I genitori si erano rivolti a questo centro americano molto famoso per avere un parere: Marco non cresceva in modo adeguato ed era diverso dagli altri bambini: aveva capelli fragili e sottili, di un colore quasi d'argento, della consistenza simile a quella dei neonati, che si strappano facilmente, e alcuni problemi di apprendimento e di capacità di attenzione. I genitori percepivano la rarità del loro bambino e avevano attraversato l'oceano convinti che ci fosse una spiegazione a tutto questo; erano alla disperata ricerca di una diagnosi.

I genitori dei bambini con MR senza diagnosi sono veri e propri *migranti*, si spostano da un centro all'altro, nel proprio paese o all'estero, alla ricerca di una risposta. Quelli di Marco, infatti, avevano già consultato molti centri di Genetica in Italia e in Europa. Dopo varie valutazioni, i genetisti americani si limitarono a concludere che potesse trattarsi di una condizione trasmessa dalla mamma e per la quale – al momento – non c'era un gene noto: non era possibile quindi fare una diagnosi precisa e tantomeno di individuare una possibile cura. Questa ipotesi ebbe naturalmente un impatto devastante sulla famiglia, inducendo gravi sensi di colpa.

Nel momento in cui ho visto Marco ho pensato invece a una condizione differente, avendo le caratteristiche di altri 2 bambini che avevo già valutato presso la clinica pediatrica dove lavoravo: stessi capelli, ritardo di crescita, stessi tratti... questa somiglianza mi faceva pensare e arrivai all'ipotesi che le caratteristiche potessero richiamare una sindrome nota: la *sindrome di Noonan*, ma allora non c'era ancora un'analisi genetica disponibile per avvalorare la mia tesi, la diagnosi era solamente clinica.

Marco allora rimase un bambino in cerca di diagnosi, anche se aveva già occupato un posto nella mia mente. Continuava a far parte dei tanti bambini e malati con una MR orfana di diagnosi.

Ero consapevole che l'incontro con lui aveva avuto un forte impatto nella mia vita di ricercatrice, ma non sapevo ancora quanto me l'avrebbe cambiata.

A pochi mesi dal mio rientro dagli Stati Uniti, mi giunse una telefonata: erano i genitori di Marco. Non avevo abbandonato la mia ipotesi, che quando rividi Marco riaffiorò in me ancora più forte.

Noi pediatri genetisti abbiamo una memoria fotografica molto sviluppata. Anche solo l'idea di addentrarmi nell'ambito di una MR non conosciuta era come andare alla ricerca di un miracolo. Mi dedicai allo studio di questo piccolo con il grande supporto delle mie colleghe del Centro MR pediatriche, che avevo costituito al mio ritorno dall'estero. Sottoponemmo il piccolo a una serie di analisi per valutare i fattori di crescita e rilevammo un deficit di produzione dell'ormone della crescita (GH). Decidemmo per la terapia sostitutiva con GH e proseguimmo le nostre osservazioni.

Mentre ci dedicavamo al follow-up, la ricerca genetica sulla sindrome a cui associavo le caratteristiche di Marco, la sindrome di Noonan, proseguiva grazie alle nuove tecniche di genetica molecolare.

Nel campo delle MR è indispensabile fare rete e avere stretti contatti con colleghi che hanno gli stessi interessi di ricerca e di cura di questi pazienti, anche con specializzazioni in campi differenti. Inoltre, come spesso succede quando il coinvolgimento per un paziente con MR senza diagnosi è molto forte, possono succedere imprevisti o coincidenze favorevoli alla ricerca clinica.

Per l'identificazione di quel piccolo paziente avevo avviato un rapporto molto stretto con i genetisti molecolari italiani e stranieri che si stavano dedicando allo studio di questa condizione.

Il primo gene causativo della sindrome di Noonan è stato scoperto nel 2001 da un ricercatore italiano, che ha lavorato a lungo negli Stati Uniti (Tartaglia *et al.*, 2001). Iniziammo a mettere insieme i dati e chiedemmo che anche il nostro Marco potesse essere sottoposto a questa analisi molecolare: attendemmo, ma Marco risultò negativo alla ricerca di quella mutazione. Non nascosi una certa delusione, ma assieme alle mie colleghe ho continuato a chiedere con insistenza ai genetisti di tenerci aggiornati sulle loro ricerche perché tutti i nostri studi ci riconducevano lì! Marco continuava a chiedere alla mia mente una risposta alla sua rarità.

A questo punto iniziai a preparare con le colleghe un manoscritto in cui descrivevo una nuova condizione genetica, quella di Marco e degli altri due bambini a lui simili. Il titolo del paper, che venne accettato per la pubblicazione come *case report* nel 2003 da una rivista di genetica clinica (Mazzanti *et al.*, 2003), era *Noonan-Like Syndrome with Loose Anagen Hair: A New Syndrome?* ("Sindrome Noonan-Like: una nuova sindrome?"). Non abbandonavo l'idea che potesse trattarsi di una nuova sindrome. Poi arrivò

la notizia! Le analisi molecolari diedero finalmente conferma alle nostre ipotesi: era stata identificata la malattia di Marco ed era stato scoperto un nuovo gene! La nuova sindrome è entrata quindi nell'elenco delle MR riconosciute e oggi nel campo medico-scientifico si parla di *Noonan-Like Syndrome with Loose Anagen Hair* (Cordeddu *et al*., 2009), sindrome simile alla Noonan con capelli speciali, che porta come eponimo anche il nome di sindrome Mazzanti.

La diagnosi accese una luce sul futuro di questo bambino, perché la nostra scoperta permise di capire che la sua condizione non comporta un ritardo mentale grave e che sarebbe migliorata grazie alla terapia con GH; si poté inoltre stabilire che non era ereditata dalla mamma, come inizialmente era stato supposto, tanto da farla soffrire di profondi sensi di colpa.

Oggi Marco è laureato in Scienze dell'educazione, è riuscito a fare lezioni online ed esami con buoni risultati. Fa palestra e va agli scout. Ma ha sempre la sua mamma che lo segue con grande attenzione.

14.6
Conclusioni

Le MR rappresentano una delle sfide più complesse e, al tempo stesso, più feconde della medicina contemporanea. La loro rarità non coincide con marginalità: al contrario, esse coinvolgono milioni di persone nel mondo e interrogano profondamente il nostro modo di fare clinica, ricerca e assistenza.

La difficoltà diagnostica, la frammentazione delle competenze, l'assenza di terapie specifiche e il peso emotivo e sociale che grava sui pazienti e sulle famiglie rendono evidente quanto sia necessario un approccio integrato, multidisciplinare e fortemente orientato alla persona. In questo contesto, la diagnosi non è soltanto un atto tecnico, ma un momento fondativo che restituisce identità, orienta le scelte di cura e apre alla speranza, anche quando non esiste ancora una terapia risolutiva.

Lo studio delle MR dimostra come la conoscenza medica nasca dal singolo caso, si strutturi attraverso il confronto e la collaborazione in reti specialistiche e ritorni, infine, al paziente in forma di cura più consapevole e personalizzata. L'evoluzione delle tecnologie genomiche, il supporto dell'intelligenza artificiale e lo sviluppo di reti nazionali e internazionali hanno ampliato in modo significativo le possibilità diagnostiche, ma non

hanno sostituito il valore unico dell'osservazione clinica esperta e della relazione di cura.

Le storie di pazienti come Marco mostrano come l'attenzione al dettaglio fenotipico, la perseveranza clinica e la ricerca condivisa possano trasformare un "orfano di diagnosi" in un individuo riconosciuto, compreso e accompagnato nel suo percorso di vita.

In definitiva, occuparsi di MR significa non solo far avanzare la scienza, ma riaffermare una medicina che, partendo dall'unicità di ciascun paziente, costruisce conoscenza, solidarietà e futuro.

Bibliografia

BALDOVINO S. *et al.* (2025), *A Global Survey about Undiagnosed Rare Diseases: Perspectives, Challenges and Solutions*, in "Frontiers in Public Health", 26, 13:1510818 (DOI: 10.3389/fpubh.2025.1510818).

CORDEDDU V. *et al.* (2009), *Mutation of SHOC2 Promotes Aberrant Protein N-myristoylation and Causes Noonan-like Syndrome with Loose Anagen Hair,* in "Nature Genetics", 41, 9, pp. 1022-6 (DOI: 10.1038/ng).

DOUZGOU S. *et al.* (2014), *Dysmorphology at a Distance: Results of a Web-based Diagnostic Service*, in "European Journal of Human Genetics", 22, 3, pp. 327-32 (DOI: 10.1038/ejhg.2013.137).

HALL B. D. (1993), *The State of the Art of Dysmorphology*, in "American Journal of Diseases of Children", 147, 11, pp. 1184-9 (DOI: 10.1001/archpedi.1993.02160350058008).

HENNEKAM R. C. M., BIESECKER L. G. (2012), *Next-Generation Sequencing Demands Next-Generation Phenotyping,* in "Human Mutation", 33, 5, pp. 884-6 (DOI: 10.1002/humu.22048).

INTERNATIONAL HUMAN GENOME SEQUENCING CONSORTIUM (2004), *Finishing the EU Chromatic Sequence of the Human Genome,* in "Nature", 431, pp. 931-45 (DOI.org/10.1038/nature03001).

IOM – INSTITUTE OF MEDICINE (2010), *Rare Diseases and Orphan Products: Accelerating Research and Development*, The National Academies Press, Washington, DC (https://doi.org/10.17226/12953).

LOBO M. A. *et al.* (2017), *Single-Case Design, Analysis, and Quality Assessment for Intervention Research*, in "Journal of Neurology and Physical Therapy", 41, 3, pp. 187-97 (DOI:10.1097/NPT.0000000000000187).

MARWAHA S., KNOWLES J. W., ASHLEY E. A. (2022), *A Guide for the Diagnosis of Rare and Undiagnosed Disease: Beyond the Exome*, in "Genome Medicine", 28, 14, 1, p. 23 (DOI: 10.1186/s13073-022-01026-w).

MAZZANTI L. *et al.* (2003), *Noonan-like Syndrome with Loose Anagen Hair: A New Syndrome?*, in "American Journal of Medical Genetics", 118A, pp. 279-86 (DOI: 10.1002/ajmg.a.10923).

NAMBOT S. *et al.* (2018), *Clinical Whole-Exome Sequencing for the Diagnosis of Rare Disorders with Congenital Anomalies and/or Intellectual Disability: Substantial Interest of Prospective Annual Reanalysis*, in "Genetics in Medicine", 20, 6, pp. 645-54 (DOI: 10.1038/gim.2017.162).

OZCELIK F. *et al.* (2024), *The Impact and Future of Artificial Intelligence in Medical Genetics And Molecular Medicine: An Ongoing Revolution*, in "Functional and Integrative Genomics", 24, 138, pp. 1-24 (DOI: 10.1007/s10142-024-01417-9).

SANTI LAURINI G. *et al.* (2025), *Overview of Orphan Medicines in European Union: An Analysis of Regulatory and Technical-Scientific Aspects*, in "Therapeutic Innovation and Regulatory Science", 59, 5, pp. 1087-97 (DOI: 10.1007/s43441-025-00810-1).

TARTAGLIA M. *et al.* (2001), *Mutations in PTPN11, Encoding the Protein Tyrosine Phosphatase SHP-2, Cause Noonan Syndrome*, in "Nature Genetics", 29, 4, pp. 465-8 (DOI: 10.1038/ng772).

VASUDEVAN P., SURI M. (2017), *A Clinical Approach to Developmental Delay and Intellectual Disability*, in "Clinical Medicine", 17, 6, pp. 558-61 (DOI: 10.7861/clinmedicine.17-6-558).