

VENERDI' POMERIGGIO

**Da dove veniamo? Qual e' la nostra visione del futuro?** - Prof Harms

C'e' un bisogno crescente di un approccio interdisciplinare e di cliniche specializzate in questa malattia. Ci sono altre malattie lisosomiali che non hanno gli stessi sintomi, quindi e' necessario capire il meccanismo della cistinosi per poterla curare.

Sarebbe opportuno compiere uno screen neonatale, ma sarebbe comunque difficile raggiungere il 100% e ci vorranno anni prima di ottenerlo in Germania.

**Cos'e' la cistinosi?** – Prof Gahl (National human genome research institute, National Institute of Health, DHHS)

La cistina deriva da due cisteine (la cisteina e' un amminoacido) legate assieme. La cistina e' poco solubile (0.24g di cistina in 1L di acqua), quindi forma cristalli se si accumula. La cistina che si accumula nel lisosoma dovrebbe esserne trasportata fuori dal trasportatore cistinosina (CTNS) ma quando tale trasportatore non e' funzionale a cause di una mutazione genetica, la cistina resta nel lisosoma dove si accumula e forma cristalli. Quando la cisteamina viene introdotta, taglia il legame della cistina creando una molecola di cisteina e una di cisteina+cisteamina, che esce dal lisosoma attraverso un trasportatore alternativo (non il CTNS).

Cristalli di cistina sono stati individuati nella placenta. La diagnosi di cistinosi puo' essere effettuata prima della nascita da livelli elevati di cistina nei villi corionici o in cellule del fluido amniotico.

La mutazione nel gene CTNS nella cistinosi oculare e' la 928 G>A.

<b>Eta'</b>	<b>Manifestazioni cliniche</b>
Nascita	Nessuna
6 mesi	Sindrome di Fanconi (perdita di 2-6L di fluidi al giorno), ritardo di crescita
Prima infanzia	Fotofobia
Seconda infanzia	Insufficienza renale (9-10 anni)
Maturita'	Calcificazione cerebrale, diabete, cecita', difficolta' nella deglutizione, miopatie, <i>pseudotumor cerebri</i> , problemi al fegato, calcificazione delle arterie coronarie, nefrocalcinosi (calcio fosfato viene secreto)

La cisteamina aiuta in molte manifestazioni sistemiche ma molti pazienti avranno comunque bisogno di un trapianto renale. Con il trapianto, i pazienti di norma reagiscono bene e la malattia non si ripresenta nel rene trapiantato, anche se i cristalli possono riapparire a causa di un'invasione delle cellule ospiti.

Miopia: atrofia muscolare, debolezza. Ha inizio con mani e piedi e poi progredisce con l'eta'. Vacuoli e cristalli appaiono nei muscoli. La miopia si può prevenire assumendo correttamente il Cystagon, ma difficile da migliorare. Trattamento: cisteamina orale, esercizio, ormone della crescita umano (GH). La carnitina non e' carente in pazienti post-trapianto.

Malattia renale: per ogni mese di trattamento anticipato si guadagnano 12-14 mesi di funzionalità renale. Quindi è molto importante iniziare quanto prima l'assunzione della cisteamina e avere una diagnosi precoce.

**DOMANDE E RISPOSTE:**

Conferenza Europea per la Cistinosi, 13-15 Luglio, Berlino

- ✓ I problemi agli occhi sono reversibili.
- ✓ In Italia ci sono sia Cystaran che Cystadrop.
- ✓ Quando iniziare GH? Quando si e' sotto il 3-5 percentile della crescita.

SABATO MATTINA

**Complicazioni oculari nella cistinosi** – Dr R. Bishop (National Eye Institute, Bethesda, Maryland)

Fotofobia con lacrimazione, blefarospasmo e disturbi da bagliore appaiono intorno ai 3/4 anni. Cristalli compaiono in tutto l'occhio.

- I cristalli nella cornea iniziano dalla periferia. Quando sono severi, danno all'occhio un aspetto vitreo con una sensazione di avere un corpo estraneo. I sintomi della cistinosi a livello di cornea sono la keratopatia a banda (causata da deposito di calcio), grave secchezza oculare e neovascolarizzazione (quando c'e' infiammazione, vasi sanguigni vengono creati per eliminarla) che puo'causare una torbidita' corneale, il che e' difficile da curare.
- Retina: Perdita di funzionalita', anormalita' di pigmentazione e campo visivo ridotto. La Cisteamina orale e' vantaggiosa.
- Papilledema: la pressione intracranica aumenta dato che il fluido spinale non viene filtrato e puo' causare il rigonfiamento del nervo ottico.

Cure/trattamenti:

- La keratopatia a banda puo' essere trattata con la chelazione con EDTA (che dissolve il calcio)
- Il trapianto di cornea e' un'opzione, ma ci saranno ancora cristalli che migrano dal portatore, quindi e' essenziale continuare con le gocce oculari.
- Il papilledema e' trattato con farmaci e operazione chirurgica (shunt)
- Il trattamento con cisteamina orale è efficace nella retina perché vascolarizzata ma non nella cornea dove l'unico trattamento efficace è il collirio a base di cisteamina.

Consigli per cosa fare se il bambino non vuole mettere le gocce oculari: il bambino dovrebbe essere disteso di schiena con gli occhi chiusi; poi si mette una goccia vicino al naso cosicche' la goccia, quando il bambino apre gli occhi, vi entra direttamente.

Evitare di strizzare gli occhi velocemente altrimenti il collirio esce

In Europa c'e' il Cystadrops (4 volte/giorno, distanziate da 6 ore).

Le farmacie possono cambiare la formulazione, con/senza BAK (un conservante, benzoalkalonium chloride). Si possono usare gocce lubrificanti (senza conservanti) da usare tra le gocce medicinali (5 min dopo il Cystaran, 10 min dopo il Cystadrops) per prevenire la secchezza oculare. Se si hanno lenti a contatto, bisogna aspettare il doppio del tempo dopo le gocce o il gel per metterle.

Gocce usate negli Stati Uniti Cystaran: una settimana dopo averle scongelate, l'efficacia si riduce al 90%, quindi si può ancora usare è solo meno efficace. Va tenuto in frigorifero.

Visita oftalmologica una volta all'anno.

Imaging: AS-OCT, IVCM (misura la densita' dei cristalli), Pentacam.

**Nanowafer**: fatto di Polyvynil alcol (PVA), e' un piccolo disco circolare con pozzetti riempiti di Cisteamina. Tutto il disco si dissolve e rende la Cisteamina disponibile nell'occhio. Nel modello di topo, hanno provato 1 disco al giorno. Contattare l'Associazione Americana per saperne di piu'.

Conferenza Europea per la Cistinosi, 13-15 Luglio, Berlino

## Problemi Neurologici – Prof L De Waele, Belgio, Leuven

- Encelopatie: i cristalli di cistina si accumulano nel cervello. Vasculopatie nel cervello influiscono sullo scorrimento del sangue. 90% dei pazienti cistinotici dimostrano atrofia cerebrale e perdita del volume centrale con necrosi multifocale, calcificazione distropica, demielinizzazione e vacuolizzazione. Il quoziente intellettivo e' normale ma leggermente piu' basso e il quoziente intellettivo relativo alla prestazione e' minore di quello verbale; ci sono deficit cognitivi (processi visuospatiali, integrazione visuomotoria, memoria visiva, velocita' di processing, deficits in abilita' matematiche, di scrittura e di memoria) – Viltz, 2013. Questi problemi si verificano anche se il trattamento con la cisteamina inizia prima della comparsa di tali problemi. Qual e' l'effetto della mutazione del gene CTNS sullo sviluppo cerebrale? Puo' causare problemi comportamentali (sociali, mancanza di attenzione, ansia/depressione e aggressivita' – Delgado, 2005) e deficit nella coordinazione motoria, soprattutto quella fine - Trauner, 2010.
- Pseudo tumor cerebri: uno squilibrio del riassorbimento del fluido cerebrale spinale (CSF) nel cervello puo' causare pressione intracraniale. Le cause dello squilibrio possono essere ipercoagulativita' o problemi del CSF nei villi arachnoidi (deposizione di cistina?) oppure l'ormone della crescita/steroidi? I sintomi sono mal di testa, vomito, visione doppia e difetti del campo visivo. Gli esami da fare sono la fundoscopia (che interessa il nervo ottico) e la puntura lombare (che rileva l'aumento della pressione del CSF).
- Malformazione Chiari I: una protrusione delle tonsille cerebellari nel midollo spinale (>3-5mm). C'e' una prevalenza 12 volte maggiore nei pazienti cistinotici piuttosto che nella generale popolazione pediatrica. Causa problemi precoci della crescita ossea, ipertensione. Sintomi: mal di testa, atassia, spasticita', problemi di linguaggio e deglutizione, bradicardia, apnea notturna. Trattamento: intervento chirurgico decompressivo.
- Miopatie: i problemi miopatici iniziano normalmente tra i 10 e i 20 anni, se la cistinosi non viene trattata. Non si sa con sicurezza se i problemi siano dovuti ad un accumulo di cistina nei muscoli o a una mancanza di carnitina. Parte dei muscoli e' rimpiazzata da grasso.
  - ❖ Muscoli degli arti distali (miopatia vacuolare distale)--- problemi motori (24-50%). Inizia nelle mani e negli arti inferiori e poi si sposta ai muscoli prossimali, causando debolezza e atrofia.
  - ❖ Muscoli respiratori --- insufficienza respiratoria (69%) e anormalita' morfologiche al torace. C'e' una diminuzione nella resistenza, un aumento delle infezioni respiratorie, ipoventilazione notturna e insufficienza polmonare (rischioso). Trattamenti: ventilazione notturna e terapia fisica /esercizio/sport.
  - ❖ Muscoli bulbari e facciali --- difficolta' di deglutizione (disfagia), debolezza muscolare. Il rischio principale della disfagia e' una polmonite da aspirazione (cibo entra nei polmoni) e il trattamento consiste nell'adattare la consistenza dei cibi, fare esercizi di deglutizione e, nei casi piu' gravi, usare un sondino nasogastrico.

- Ulteriori problemi neurologici: attacchi epilettici, ictus, idrocefalo (Neutel, 2013; Marquardt, 2013; Nesterova 2007; Emma 2014; Ariceta 2015 – gli ultimi 3 articoli parlano degli effetti benefici della cisteamina su questo tipo di problemi).

Gli esami per approfondire: video fluoroscopia con il bario, esame orale e TOMASS (per problemi di deglutizione); spirometria, saturazione dell'ossigeno e studi del sonno (per problemi polmonari); Valutazione NM con scala MRC, elettromiografia e risonanza magnetica muscolare con biopsia (per problemi neuromuscolari); risonanza magnetica al cervello, esame del fundus e test neuropsicologici a certe eta'.

Piu' ricerca e' necessaria in questo campo.

### **Malattie muscolari e ossee** – Prof C Langman (Northwestern)

**MUSCOLI:** la cistinosi e' caratterizzata dalla disfunzione del tubulo prossimale renale (Fanconi). Il tubulo prossimale elimina gli scarti e quindi la sua disfunzione causa ipokalemia (basso potassio), ipofosfatemia (basso fosfato), acidosi metabolica (riduzione del bicarbonato), ridotta attivazione della Vitamina D (non c'e' forza massima durante la contrazione muscolare) e ridotta carnitina nel plasma (carnitina e' la fonte di energia che il mitocondrio usa per produrre ATP). Tutti questi sintomi causano rachitismo (ossa ipo-mineralizzate). Tali sintomi sono correggibili rimpiazzando i minerali persi.

Supplementi di carnitina: la carnitina dev'essere in concentrazioni abbastanza elevate nel plasma per ritornare ai muscoli, quindi la quantita' di supplemento sarebbe tossica.

Articolo in Nature, 2018: c'e' una diretta connessione tra lisosoma e mitocondrio. Una disfunzione lisosomiale equivale a stress mitocondriale e influsso di calcio. Un farmaco, **ISRADIPINA** (che blocca l'influsso di calcio nei mitocondri stressati e riduce la produzione di ROS), migliora la funzione muscolare in modelli di ratti per il Parkinson. L'Israpidina e' un farmaco usato comunemente per controllare la pressione sanguigna.

Modelli di ratti per malattia cronica renale (CKD) presentano atrofia muscolare. L'**acido ursolico** (UA) inverte l'atrofia muscolare nei ratti. Finora c'e' solo uno studio su umani che dimostra un miglioramento nella impugnatura con la mano e nessuna tossicita' da parte dell'UA (Obesity Reviews 18, June 2017).

**OSSA:** la cistina occupa il midollo osseo causando difetti nelle cellule ossee (basso ricambio cellulare e malattie ossee). Gli osteoblasti non funzionano efficacemente. Le ossa producono osteocalcina e IGF-1, che permettono la funzionalita' muscolare. L'ormone della crescita (GH) puo' sostituire IGF-1.

L'osteocalcina aiuta anche i testicoli a produrre testosterone: se nel maschio il testosterone non viene prodotto, c'e' ipogonadismo e riduzione della funzionalita' muscolare. Se il testosterone e' sostituito da ormoni, c'e' un aumento della massa muscolare e ripristino della funzionalita'.

**INIEZIONE DI MITOCONDRI EX VIVO: FUNZIONA!** Leggi su questo

### **Problemi ortopedici**– Dr N Herzig, chirurgo ortopedico, e C Koppl, fisioterapista, Germania

Nella loro Schön Klinik, conducono test di forza/resistenza, addominali e test dei muscoli della schiena.

Pazienti adulti si presentano con dolori alla schiena, ginocchia, piedi e articolazioni senza causa conosciuta. Non c'e' nessuna correlazione tra i dolori e l'eta' in cui iniziano a prendere i farmaci. L'esercizio regolare aiuta a prevenire i dolori.

Conferenza Europea per la Cistinosi, 13-15 Luglio, Berlino

Problemi: piede piatto/valgo (Skewfoot) – 67% dei pazienti. Fanno avere ai pazienti delle solette propriocettive e c'è anche la possibilità di un'operazione.

Ginocchio valgo (53% dei pazienti) – un'operazione è raccomandata, meglio prima che dopo.

Insufficienza posturale (51%)

Scoliosi (17%) – terapia fisica, tutore e operazione se necessaria.

Deformità al torace/petto (16%) – può causare insufficienza respiratoria?

Perdita di funzionalità muscolare (soprattutto nella mano) – atrofia muscolare e contratture. Non c'è correlazione tra stretta di mano e età di inizio della cisteamina. La forza dell'impugnatura diminuisce ma migliora con lo sport (uno qualunque!).

Un programma di esercizi è stato sviluppato da Mack Maxwell. È consigliato non prendere integratori ad alto contenuto proteico perché possono stressare i reni. Whole body vibration training (Galileo): allenamento muscolare efficace in un periodo breve, ottimo effetto su massa e densità muscolare.

([www.cystinosisfoundation.org/macksworkout/macksworkout.html](http://www.cystinosisfoundation.org/macksworkout/macksworkout.html))

Aspetti terapeutici: classificazione ICF di funzionalità, disabilità e salute. È importante avere un approccio sistemico. Consigli individuali e personalizzati. I pazienti devono essere motivati. Checkup ortopedici annuali. Gestione rigorosa del metabolismo osseo.

### **Ormone della crescita (GH)**– Prof D Haffner (Hannover)

Il rallentamento della crescita è un sintomo. La crescita dev'essere monitorata, con raggi X al polso sinistro (non molto più usati), con consigli sulla dieta e un protocollo dal nutrizionista. La nutrizione e il consumo energetico devono essere controllati. Se necessario, un sondino nasogastrico deve essere usato e il consumo di proteine dev'essere 100-140% del totale raccomandato.

Supplementi orali di acqua, fosfato, potassio, sali, bicarbonato, calcio (solo se c'è ipocalcemia e NON in contemporanea con il fosfato) e vitamina D attivata (30ng/ml), che aumenta il riassorbimento di fosfato dall'intestino. Indometacina dovrebbe essere somministrata 1-2mg/kg/giorno.

Per la protezione renale, si può usare la cisteamina e inibitori ACE (ma questo trattamento dev'essere fermato se il paziente si disidrata o la paziente resta incinta), una dialisi adeguata (una crescita e uno sviluppo normale non sono facilmente raggiungibili in bambini in dialisi a lungo termine) e un trapianto renale precoce.

L'ormone della crescita (GH) dovrebbe essere prescritto solo se l'altezza è sotto il terzo percentile. Il trattamento ottimale per la sindrome di Fanconi è una nutrizione adeguata. La dose di GH dovrebbe essere 0.045-0.05mg/kg/giorno e la migliore risposta si ottiene iniziando ad una giovane età e prima della dialisi. Il GH dovrebbe essere continuato fino a trapianto renale o altezza finale. Effetti collaterali: diabete (il glucosio va controllato) e mal di testa (è possibile un aumento della pressione intracraniale, fare l'esame fundoscopico). Il miglior protocollo sarebbe GH unito all'esercizio. GH non è comunque autorizzato per l'atrofia muscolare.

Steroidi: meglio ridurli perché la crescita è migliore senza steroidi dopo trapianto.

Conferenza Europea per la Cistinosi, 13-15 Luglio, Berlino

## SESSIONE DEI POSTER:

C. Hohenfellner, contatto [Sonja.froschauer@cystinose.stiftung.de](mailto:Sonja.froschauer@cystinose.stiftung.de) – Clinica a Monaco, bisogna portare le proprie analisi del sangue. Spese di viaggio sono pagate dall'associazione Cistinosi locale e il costo dei dottori e' pagato da Monaco.

### **Farmacologia** – Prof M Arand (Zurigo)

La cisteamina e' fatta da etil amina (alcali, odore di pesce) and etil mercaptane (odore di uovo marcio). La soluzione di cisteamina diventa positivamente carica e si scioglie in acqua.

Il succo di frutta e' acidico, il latte e' neutro – questo ha un impatto sulla solubilita' della cisteamina. Il rivestimento non si scioglie in ambiente acidico. Il ferro non si deve prendere assieme alla cisteamina.

I legami disolfiti (S-S) della cistina sono rotti dalla cisteamina con la creazione di cisteina e un dimero di cisteina+cisteamina. La cisteamina va nel lisosoma, che e' acidico (pH<7) e caricato positivamente. Se il gene CTNS funziona, la cistina esce dal lisosoma e viene spezzata in 2 cisteine che vengono riciclate come aminoacidi.

Effetti collaterali della cisteamina: aumento della produzione di gastrina nel sistema digerente, quindi la cisteamina e' ricoperta con EUDRAGIT per prevenire lo scioglimento della capsula nello stomaco, dato che l'Eudragit e' resistente in ambiente acido. Il tempo di dimezzamento della cisteamina e' 1-2.5 ore, e non e' prolungato dal materiale di rivestimento (Procysbi). Il Procysbi dev'essere assunto con bevande acidiche (come succo di frutta) perche' altrimenti, in una soluzione alcalina/neutra, perde il rivestimento. Anche il Cystagon puo' essere assunto con bevande acidiche o con yogurt.

### **Funzione testicolare nella cistinosi** – Dr J Rohayem (Munster)

Poche pazienti cistinotiche hanno avuto bambini, ma non si sa di nessun paziente maschio che abbia spontaneamente contribuito ad una gravidanza.

I testicoli inducono spermatogenesi – maturita' psico-sessuale– la puberta' finisce tra i 9 e i 14 anni. Puberta' ritardata e' sia quando avviene dopo i 14.5 anni o dura piu' di 5.5 anni o inizia ma poi smette.

Il cervello regola la puberta' attraverso l'ipotalamo – ghiandola pituitaria, che stimola i testicoli (attraverso gli ormoni LH e FSH) a produrre sperma e testosterone.

Nella cistinosi, quando i cristalli si accumulano nei lisosomi, le cellule alla fine muoiono – ipogonadismo, disfunzione delle gonadi. Il cervello genera piu' LH e FSH dalla ghiandola pituitaria, ma comunque non molto testosterone viene prodotto.

Riguardo la disfunzione testicolare, solamente 2 studi sono stati condotti; si e' scoperto che c'e' azoospermia (non ci sono spermatozoi nell'ejaculazione), ma la causa non e' sicura (probabilmente la malattia renale terminale?). Il trapianto di rene ripristina parzialmente la libido/funzione sessuale, migliora la motilita' dello sperma ma la morfologia non cambia.

Esempi di sostituzione del testosterone (Koenraad et al, JIMD 2017) :

Conferenza Europea per la Cistinosi, 13-15 Luglio, Berlino

1. Ragazzi <18 anni vengono iniettati con testosterone enanthate 250mg ogni 4 settimane. La spinta dal cervello a produrre testosterone viene abolita, quindi e' controproduitivo se si vuole avere un figlio.
2. Testosterone undecanoate viene dato a 1ug (una volta ogni 3 mesi)
3. Testosterone gel 50mg viene dato ogni mattina, e viene assorbito nella circolazione sanguigna.

Trattamento della disfunzione riproduttiva: lo sperma e' recuperato da estrazione microchirurgica (mTese). All'interno del testicolo si trova sperma maturo che viene estratto, criopreservato e iniettato del citoplasma del partner (ICSI). Oppure di puo' fare PESE+ICSI, ma partner non puo' avere la cistinosi.

Progetto: cryobanking degli spermatozoid dall'eta' di <12 anni dato che probabilmente in ragazzini giovani lo sperma puo' ancora trovarsi nell'eiaculato. Ricercatori hanno comunque trovato spermatozoi sani in giovani adulti (~25 anni) quindi non dovrebbe esserci fretta (Letchvenko).

**Fertilita'**– Dr Besouw (Olanda) [m.t.p.besouw@umcg.nl](mailto:m.t.p.besouw@umcg.nl) + [koenraad.veys@uzleuven.be](mailto:koenraad.veys@uzleuven.be)

Gli spermatozoi prodotti nei testicolo sono immagazzinati nell'epididimo per 2-3 mesi.

Topi maschi C57BL/6 CTNS<sup>-/-</sup> paragonati con topi normali (Wild type) sono fertili, hanno una normale istologia di testicoli/epididimo e non c'e' differenza nell'analisi degli spermatozoi.

Non si sanno le origini dell'azoospermia. Forse un'ostruzione tra l'epididimo e la prostata?

Esempio: c'e' stato il primo paziente cistinotico a diventare padre con la tecnica PESA+ICSI (vedi sopra).

**Gravidanza e contraccezione** - Dr G Lipkin (Birmingham)

Ci sono solamente 6 casi riportati di gravidanza in pazienti cistinotiche, le quali sono fertili. Consigli pre-concepimento dovrebbero essere offerti. Durante la concezione/gravidanza la Cisteamina non dovrebbe essere assunta in quanto tossica per il feto, e cio' deve essere discusso. Un'alternativa e' che si possa smettere solo quando la paziente diventa incinta. In pazienti con rene trapiantato, la spirale Mirena puo' essere usata sicuramente come contraccezione e Cerelle come contraccezione d'emergenza.

Dopo il trapianto, bisognerebbe aspettare almeno 1 anno prima di provare a concepire. Prednisolone/azathioprine/cyclosporine e tacrolimus sono tutti farmaci sicuri.

La gravidanza non danneggia i reni.

Rischi per la madre: pre-eclampsia (proteinuria, aumento della pressione sanguigna ed edema; Trattamento: 75mg di aspirina diminuisce il rischio di pre-eclampsia, ma il parto e' l'unico vero trattamento), diabete (dev'essere monitorato e bisogna fare un test per la tolleranza al glucosio a 26 settimane), gravi infezioni del tratto urinario, infezioni. La tiroide dev'essere controllata.

Di solito i bimbi non nascono troppo prematuri (36 settimane) e 2/3 delle donne con trapianto renale partoriscono con cesareo.

Non si sanno i rischi dell'allattamento al seno con Cystagon, ma i consigli sono di iniziare la cisteamina subito dopo il parto (=allattamento artificiale).

Sondaggio delle donne incinte su ERKNet.

Conferenza Europea per la Cistinosi, 13-15 Luglio, Berlino

Non ci sono esperienze di pazienti cistinotiche incinte senza trapianto renale.

**Riassunto della sessione scientifica**– E. Letchvenko

- ❖ Masereeuw (Olanda) – le cellule isogeniche sono cellule da pazienti dove il gene CTNS viene sostituito da un gene non funzionale (CRISPR/Cas9). L'opposto (sostituire il gene non funzionale con uno sano) invece e' piu' difficile. Zebrafish viene usato come alternativa al modello di topo.
- ❖ Goodyear (Canada) – le cellule progenitori renali, trovate nelle urine dei pazienti cistinotici, vengono raccolte e la mutazione nonsense riparata con aminoglicoside (reso non tossico).
- ❖ Emma (Italia) – riposizionamento di farmaci (farmaci gia' in uso per altre malattie), composto N4, genisteina.
- ❖ Progetto SAVE: progetto telemedico per migliorare la gestione clinica. E' un registro elettronico dei pazienti. Consente teleconsultazioni tra esperti e dottore di famiglia. Si e' ancora dipendenti dal dottore di base. Questa piattaforma puo' aiutare i pazienti ad avere accesso a trattamenti e connettere con esperti della cistinosi.
- ❖ RaDiCo (Rare Disease Cohort) e' il registro europeo della cistinosi (gestito da Aude Servais a Parigi): approfondimenti a lungo termine, effetti dei diversi trattamenti e qualita' della vita.
- ❖ Trapianto delle cellule staminali ematopoietiche (Stanford) – esperimento a San Diego (Cherqui). Il test clinico inizia prima della fine del 2018 con 2 adulti, poi si aspetta 6 mesi, poi altri 2 adulti.

Un vettore lentivirale viene transdotto nelle cellule staminali ematopoietiche del paziente – le cellule staminali vengono cresciute --- il midollo spinale del paziente viene ablato (1 sessione di chemioterapia) --- il midollo osseo "corretto" viene reinfuso nel paziente. 1 mese di ospedale. Ci sono rischi di tossicita' sconosciuti.



